

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Genetische Polymorphismen im 5HT_{2A}-Rezeptor und deren
Einfluss auf das Erkrankungsrisiko und den
Therapieverlauf bei Schizophrenie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ingo Görzig

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.02.2014

Meinen Eltern, meiner Ehefrau Michaela sowie meinen Kindern Lena und Luka gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt	1
1.1 Englisch.....	1
1.2 Deutsch.....	2
2. Einleitung	4
2.1 Erkrankung Schizophrenie.....	4
2.1.1 Allgemeines.....	4
2.1.2 Vorkommen.....	6
2.1.3 Ätiologie.....	6
2.1.4 Erbllichkeit der Erkrankung Schizophrenie.....	7
2.1.5 Therapie.....	9
2.2 Neuroleptika.....	10
2.2.1 Allgemeines.....	10
2.2.2 Typische Neuroleptika.....	11
2.2.3 Atypische Neuroleptika.....	13
2.3. Serotonineres System.....	16
2.3.1 Allgemeines.....	16
2.3.2. Serotonin.....	17
2.3.3. Serotoninrezeptoren.....	17
2.3.4 5HT ₂ -Rezeptoren.....	19
2.3.5 5HT _{2A} -Rezeptoren.....	19
2.4 Zielsetzung.....	26
3. Material und Methoden	27
3.1 Klinische Studien.....	27
3.1.1 Patientengruppen für Häufigkeitsvergleich.....	27
3.1.2 Untersuchungen auf das Therapieansprechen.....	28
3.1.3 Untersuchungen zu den Nebenwirkungen.....	28
3.2 Genotypisierung der Serotonin-Rezeptorvarianten.....	29
3.2.1 Chemikalien und Geräte.....	29
3.2.2 DNS-Gewinnung.....	32
3.2.3 DNS-Vervielfältigung.....	33
3.2.4 Restriktionsanalyse.....	36
3.2.5 Ergebnisdarstellung.....	37
3.3 Statistische Analysen.....	40
4. Ergebnisse	43
4.1. Häufigkeiten der 5HT _{2A} -Genpolymorphismen.....	43
4.1.1 5HT _{2A} -Genotyp-Häufigkeiten in der Gruppe von Patienten mit Psychosen.....	43
4.1.2 Häufigkeiten in den Kontrollgruppen.....	44
4.1.3 Häufigkeitsvergleich.....	45
4.1.4 Häufigkeiten der Genvarianten bezogen auf die häufigsten Diagnosen.....	46
4.1.5 Erstmanifestationsalter und Rezidivhäufigkeit der Psychose in Abhängigkeit vom Genotyp der 5HT _{2A} -Rezeptorpolymorphismen.....	49
4.2. Therapieansprechen und 5HT _{2A} -Genpolymorphismen.....	51
4.2.1 Therapieansprechen insgesamt.....	51
4.2.2 Therapieansprechen nach PANSS.....	52
4.2.3 Therapieansprechen nach PANSS unter Berücksichtigung der Neuroleptikatherapie.....	52
4.2.4 Dichotomisierung der PANSS.....	66
4.2.5 Therapieansprechen beurteilt durch „Globale Einschätzung“.....	74

4.2.6 Therapieansprechen bewertet durch „Globale Einschätzung“ bezogen auf die Neuroleptikatherapie.....	76
4.2.7 Dichotomisierung der Bewertungsskala „Globale Einschätzung“ in Responder/ Non Responder bezogen auf die Neuroleptikatherapie.....	79
4.2.8 Einfluss des Geschlechts, des Erstmanifestationsalters und des Alters auf das Therapieansprechen	83
4.3. Nebenwirkungen und 5HT _{2A} -Genpolymorphismen.....	84
4.3.1 Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (Pseudoparkinsonismus) und geschlechterspezifischer Einfluss der Genotypen auf die Nebenwirkungsintensitäten.....	84
4.3.2 Einfluss der Neuroleptikatherapie auf die Intensität der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen.....	85
4.3.3 Einfluss der Genvarianten des 5HT _{2A} -Rezeptors auf die Intensität der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen	86
4.3.4 Einfluss der Genvarianten des 5HT _{2A} -Rezeptors auf die Intensität der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der Neuroleptikatherapie.....	87
4.3.5 Einfluss der Genotypen auf das Körpergewichtsverhalten unter der Neuroleptikatherapie	90
4.3.6 Körpergewichtsverlauf bezogen auf die Neuroleptikaklasse (typisch versus atypisch)...	92
4.3.7 Einfluss des Genotyps der 5HT _{2A} Polymorphismen auf den Körpergewichtsverlauf bei den ausschließlich mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten	93
5. Diskussion	94
5.1 Häufigkeiten der 5-HT _{2A} -Rezeptor-Genvarianten bei Patienten mit Psychosen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen	94
5.1.1 Häufigkeiten der 5-HT _{2A} -Rezeptor-Genvarianten bei den Patienten mit Psychosen.....	94
5.1.2 5HT _{2A} -Rezeptorpolymorphismus als Risikofaktor für Schizophrenie	96
5.2 Einfluss des Genotyps auf das Erstmanifestationsalter und die Rezidivhäufigkeit	99
5.3 Ansprechen auf antipsychotische Arzneitherapie	100
5.3.1 Polymorphismus 102T/C	100
5.3.2 Polymorphismus His452Tyr.....	105
5.3.3 Polymorphismus Thr25Asn	108
5.3.4 Polymorphismus 516C/T.....	109
5.4 Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen unter antipsychotischer Arzneitherapie.....	111
5.4.1 Eigene Befunde.....	111
5.4.2 Befunde anderer Studien	111
5.4.3 Schlussfolgerung	114
5.5 Körpergewichtsverhalten unter antipsychotischer Medikation.....	115
5.5.1 Eigene Befunde.....	115
5.5.2 Befunde anderer Studien	115
5.5.3 Schlussfolgerung	116
6. Literatur	117
Eidesstattliche Versicherung.....	I
Lebenslauf.....	II
Danksagung.....	III

Abkürzungsverzeichnis

5HT	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)
5HT ₁₋₇	Serotonin-Rezeptorsubtyp 1-7
APA	Amerikanische psychiatrische Gesellschaft (American Psychiatric Association)
Asn	Asparagin
BMI	Körpermaßindex (Body Maß Index)
bp	Basenpaar
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
C	Cytosin
C-terminal	Der Teil des Proteins/ Peptids, der die freie, nicht an einer Peptidbindung beteiligte Carboxylgruppe (-COOH) enthält.
cAMP	Zyklisches 3'-5'-Adenosinmonophosphat
CATIE	Studie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study)
CUtLASS	Studie (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study)
CYP	Cytochrom P
CYP1A2, -2D6,..	Cytochrom P Enzyme 1A2, 2D6, etc.
D ₁₋₅	Dopaminrezeptor 1-5
DA	Dopamin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphate
DSM	Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Erkrankungen (D iagnostic and s tatistical manual of m ental disorders)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EPS	Extrapyramidalmotorische Störungen
EUFEST	Studie (European First Episode Schizophrenia Trial)
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
H ₁	Histaminrezeptor-Subtyp 1
His	Histidin
ICD	I nternational S tatistical C lassification of D iseases and Related Health Problems
IP3	Phosphoinositol
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LSD	Lysergsäurediäthylamid
M	molar (Mol pro Liter)
M ₁	Muskarinergerezeptorsubtyp1 (m-cholinerg)
mRNS	Boten-RNS (messenger RNA)
n	Anzahl (number)
N-terminal	Der Teil des Proteins/ Peptids, der die freie, nicht an einer Peptidbindung beteiligte Aminogruppe enthält.
N/A	nicht verfügbar (not available)
NL	Neuroleptika
NO	Stickstoffmonoxid
NTP	Nukleosidtriphosphate
OR	Odds ratio
p-Wert	Signifikanzwert (probability)
PANSS	Positive and Negative Syndrome scale
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RFLP	Restriktionsenzymverdau (Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus)

SAS	Extrapyramidale Symptom-Skala (Simpson-Angus-Scale)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistik-Computersoftware)
T	Thymin
T(B)E Puffer	TRIS-(Borat)-EDTA-Puffer
Thr	Threonin
Tyr	Tyrosin
U1-3	Untersuchungszeitpunkt 1-3
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Abstrakt

1.1 Englisch

OBJECTIVES: Antipsychotics are the mainstay of drug therapy in schizophrenia. There are large interindividual differences in efficacy and side effects. The 5HT_{2A} receptor may be involved in the pathogenesis of schizophrenia and is involved in the action of some antipsychotic drugs. The impact of the polymorphisms of this gene on adverse events and efficacy was evaluated in 765 unselected psychiatric inpatients with acute psychotic symptoms. In addition the genotype frequencies in the patients group were compared with them in a group of 430 healthy controls. **METHODS:** Four known polymorphisms of the 5HT_{2A} receptor gene (102T/C, His452Tyr, Thr25Asn, 516CT) were investigated in a multicenter prospective non-interventional study using PCR and PCR-RFLP. All patients (mean age 38,0, SD 11,9) and all healthy controls (mean age 30,6, SD 6,8) had European Caucasian background. The efficacy of antipsychotic treatment and the side effects (pseudoparkinsonism, weight gain) were documented at three points of investigation (day of treatment 2-4, 12-16 and 26-30). The efficacy was assessed by a three point global assessment scale and for many patients also by the positive and negative syndrome scale (PANSS). The pseudoparkinsonism was measured by the Simpson Angus scale (SAS). **RESULTS:** No significant differences in genotype frequencies between psychotic patients and healthy controls could be found. After dichotomising into poor and good responders, carriers of the 5HT_{2A} 102CC genotype had an (not significantly) worse response to the treatment with atypical neuroleptics compared with carriers of the 102TT and 102CT genotypes (PANSS general: OR for good response and 102CC 0,9 0,3-2,7 p= 0,8; positive: OR 0,4 0,1-1,6 p= 0,2; negative: OR 0,5 0,2-1,7 p= 0,3). In contrast, the treatment with typical neuroleptics showed a better response on the 102CC genotype carriers (PANSS general: OR 1,9 1,1-3,3 p= 0,02 positive: OR 1,2 0,7-2,2 p= 0,4; negative: OR 1,2 0,7-2,2 p= 0,5). A slight effect also could be shown for the Tyr452Tyr genotype carriers, who showed poor response according to the general and negative symptomatic (PANSS general: OR for poor response and Tyr452Tyr 2,0 0,4-11,3 p= 0,5; negative: OR 4,3 0,5-36,7 p= 0,2). No effects of the 5HT_{2A} genotypes could be demonstrated on the side effects (pseudoparkinsonism and weight gain) under antipsychotic treatment. **CONCLUSIONS:** The genetic variations in the 5HT_{2A} receptor seem not to be associated with schizophrenia. Further, they showed no major influence on the efficacy or side effects of antipsychotic treatment.

1.2 Deutsch

THEMA: Antipsychotika bilden die Hauptsäule in der Pharmakotherapie der Schizophrenie. In dieser Therapie gibt es große Unterschiede in Effektivität und unerwünschten Wirkungen. Der 5HT_{2A} Rezeptor ist in die Pathogenese der Schizophrenie und in den Wirkmechanismus einiger Antipsychotika involviert. Die Bedeutung der Polymorphismen dieses Gens auf die Nebenwirkungen und die Effektivität wurde an 765 unselektierten, stationär psychiatrischen Patienten mit akuten psychotischen Symptomen evaluiert. Zusätzlich wurden die Genotyphäufigkeiten in der Patientengruppe mit denen in einer Gruppe von 430 gesunden Kontrollen verglichen. **METHODE:** Vier bekannte Polymorphismen des 5HT_{2A} Rezeptorgens (102T/C, His452Tyr, Thr25Asn, 516CT) wurden in einer prospektiven, nicht interventionellen multizentrischen Studie mittels PCR und PCR-RFLP untersucht. Alle Patienten (mittleres Alter 38,0, SD 11,9) und alle gesunden Kontrollen (mittleres Alter 30,6, SD 6,8) waren kaukasischer Abstammung. Die Effektivität der antipsychotischen Therapie und die Nebenwirkungen (Pseudoparkinsonismus, Gewichtszunahme) wurden an drei Zeitpunkten der Untersuchung dokumentiert (Tag 2-4, 12- 16 und 26- 30). Das Therapieansprechen wurde mittels der dreistufigen Skala „Globale Einschätzung“ und für viele Patienten auch durch die Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (PANSS) bewertet. Der Pseudoparkinsonismus wurde mittels der extrapyramidalen Symptomenskala (SAS) gemessen. **ERGEBNISSE:** Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Genotyphäufigkeiten zwischen den psychotischen Patienten und den gesunden Kontrollen gesehen werden. Nach Dichotomisierung in schlechte und gute Responder zeigten Träger des 102CC Genotyps ein (nicht signifikant) schlechteres Ansprechen auf die Therapie mit atypischen Neuroleptika verglichen mit den Trägern der Genotypen 102TC und 102TT (PANSS General: OR für gute Responder und 102CC 0,9 0,3-2,7 p= 0,8; Positiv: OR 0,4 0,1-1,6 p= 0,2; Negativ: OR 0,5 0,2-1,7 p= 0,3). Hingegen zeigten die Patienten mit dem Genotyp 102CC auf die Therapie mit typischen Neuroleptika ein besseres Therapieansprechen (PANSS General OR 1,9 1,1-3,3 p= 0,02 PANSS Positiv OR 1,2 0,7-2,2 p= 0,4; PANSS Negativ OR 1,2 0,7-2,2 p= 0,5). Ein geringer Effekt auf das Therapieansprechen konnte auch für die Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr gesehen werden, die bezüglich der Allgemeinsymptome und der Negativsymptome schlechter auf eine Neuroleptikatherapie ansprachen (PANSS General: OR für schlechte Responder und Tyr452Tyr 2,0 0,4-11,3 p= 0,5; Negativ: OR 4,3 0,5-36,7 p= 0,2). Auf die Nebenwirkungen unter antipsychotischer Therapie (Pseudoparkinsonismus und Gewichtszunahme) konnte kein Einfluss der 5HT_{2A} Genotypen nachgewiesen werden. **SCHLUSSFOLGERUNG:** Die Genvarianten im 5HT_{2A} Rezeptor scheinen nicht mit der

Schizophrenie assoziiert zu sein. In dieser Untersuchung konnte für diese Genvarianten zumindest kein bedeutender Einfluss auf das Therapieansprechen und die Nebenwirkungen auf bzw. unter einer antipsychotischen Therapie nachgewiesen werden.

2. Einleitung

2.1 Erkrankung Schizophrenie

2.1.1 Allgemeines

Die Schizophrenie gehört zur Gruppe der schweren psychiatrischen Erkrankungen mit erheblichen Störungen des Denkens, der Wahrnehmung und der Emotionen, die auch als Psychosen bezeichnet werden. Sie ist weiterhin charakterisiert durch eine Apathie und eine soziale Isolierung (Mueser, 2004). Unter den psychiatrischen Krankheiten ist die Schizophrenie die Krankheit, die die Patienten am häufigsten immobilisiert und stationäre Therapie nötig macht (Mueser, 2004).

Sie kann in einer Vielzahl von Erscheinungsbildern auftreten. Gemeinsame Symptomatik ist eine Störung des Denkens, der Affektivität und des Antriebs. Hinzukommen können Symptome wie Wahn, Halluzinationen (bes. akustische) und katatone Störungen (Tölle, 1996). Emil Kraepelin hat diesen Symptomen 1896 als erster einen Namen (Dementia praecox) gegeben, wobei für ihn die Denkstörungen und das relativ frühe Erkrankungsalter im Vordergrund standen. 1911 führte Paul Eugen Bleuler dann den heute noch gebräuchlichen Namen Schizophrenie ein (Tölle, 1996).

Diagnoseklassifikation.

Entsprechend ihrer unterschiedlichen Erscheinungsformen wird die Schizophrenie in mehrere Subtypen unterteilt. Heutzutage gibt es zwei gültige Klassifikationen der Schizophrenie.

Die 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (**I**nternational **S**tatistical **C**lassification of **D**iseases and Related Health Problems, ICD 10), die vorwiegend in Europa genutzt wird, unterscheidet sieben Typen:

- F20.0 Paranoide Schizophrenie
- F20.1 Hebephrene Schizophrenie
- F20.2 Katatone Schizophrenie
- F20.3 Undifferenzierte Schizophrenie
- F20.4 Postschizophrene Depression
- F20.5 Schizophrenes Residuum
- F20.6 Schizophrenia simplex

Daneben gibt es noch zwei Untergruppen, in denen unklassifizierbare Schizophrenien zusammengefasst werden können: F20.8 Sonstige Schizophrenie und F20.9 Schizophrenie, nicht näher bezeichnet (ICD-10-GM Version 2012).

Die oben genannten Subtypen der Schizophrenie unterscheiden sich unter anderem im Manifestationsalter und in der Häufigkeit des Auftretens. Am häufigsten kommt die paranoide Schizophrenie (ICD-10 F20.0) vor (Sartorius, WHO; Möller, 2005). Der Erkrankungsbeginn dieser Untergruppe ist später als bei den anderen Untergruppen mit einem Erkrankungsgipfel im 4. Lebensjahrzehnt. Die paranoide Schizophrenie hat eine relativ günstige Prognose (Kendler, 1994). Die hebephrene Schizophrenie beginnt meist im Alter von 15 – 25 Jahren und hat eine eher schlechte Prognose aufgrund der schnellen Entwicklung der Minussymptomatik (Sartorius, WHO; Möller, 2005). Auch die katatone Schizophrenie tritt in jugendlichem Alter auf. Die Häufigkeit der katatonen Schizophrenie hat in den letzten 50 Jahren in den Industrieländern deutlich abgenommen. Waren es Anfang des 20. Jahrhunderts noch 35% der diagnostizierten Schizophrenien, sind es jetzt 25%, was unter anderem auf die verbesserte Therapiemöglichkeit mit Neuroleptika zurückgeführt wird (Stompe, 2002).

Im Jahre 2000 ist die in den USA gebräuchliche überarbeitete Fassung des 1994 erschienenen DSM-IV, nämlich die DSM-IV TR (text revision), veröffentlicht worden. In der DSM-IV TR, der auf dem diagnostischen und statistischen Handbuch psychischer Erkrankungen (**D**iagnostic and **s**tatistical manual of **m**ental disorders) der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft (American Psychiatric Association, APA) beruht, wird die Schizophrenie in fünf Typen eingeteilt (Saß, 2003):

- paranoider Typus (295.30)
- desorganisierter Typus (295.10)
- katatoner Typus (295.20)
- undifferenzierter Typus (295.90)
- residualer Typus (295.60)

Der Krankheitsverlauf besteht einerseits in rezidivierend auftretenden akuten psychotischen Zuständen, andererseits in chronischen Beeinträchtigungen mit persistierenden psychotischen und/ oder negativen Symptomen (Falkai, 2006).

2.1.2 Vorkommen

Die Schizophrenie ist eine häufige psychiatrische Erkrankung mit einer Punktprävalenz (Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt als krank angetroffenen Personen) von im Mittel 4,6 pro 1000 Einwohner und einer Periodenprävalenz (Anzahl der in einem bestimmten Zeitraum, z.B. innerhalb eines Jahres angetroffenen kranken Personen) von 3,3 (1,3 – 8,2) pro 1000 Einwohner. Die Lebenszeitprävalenz (Anteil der überlebenden Individuen, die an der Krankheit innerhalb ihres Lebens erkrankt sind, Verstorbene nicht eingeschlossen) liegt bei 4,0 (1,6 – 12,1) pro 1000 Einwohner und das Lebenszeitkrankheitsrisiko (lifetime morbid risk – Anzahl der Individuen, die innerhalb ihres Lebens an der Krankheit erkrankt sind, Verstorbene eingeschlossen) liegt bei 11,9 (3,1 – 27,1) pro 1000 Einwohner (McGrath, 2008). Üblicherweise wird die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie mit 1% im Mittel angegeben (0,5 – 1,6%; Falkai, 2006). Hiermit ist dann aber das Lebenszeitkrankheitsrisiko gemeint, welches mit dem in dem systematischen Review von McGrath 2008 errechneten 11,9 pro 1000 Einwohner (entspricht ca. 1 pro 100) übereinstimmt (McGrath, 2008). Die mittlere Inzidenzrate (Anzahl der neuen Fälle pro vorgegebener Population pro Jahr) liegt bei 15,2 pro 100000 Einwohner (7,7 – 43,0/ 100000 Einwohner; McGrath, 2008). Männer erkranken 1,4 mal häufiger an der Schizophrenie als Frauen (McGrath, 2008). Passend hierzu liegt der Erkrankungsbeginn bei Männern früher als bei Frauen, was sich in einer schlechteren Prognose des Erkrankungsverlaufes widerspiegelt (Murray, 1998; Mueser, 2004). Außerdem zeigen sich auch signifikante Unterschiede in der Inzidenz und der Prävalenz zwischen Migranten und eingeborenen Individuen (Migranten erkranken 4,6 mal häufiger) und zwischen Stadt- und Landbevölkerung (erhöhte Inzidenz in der Stadtbevölkerung; McGrath, 2008).

2.1.3 Ätiologie

Zu den Ursachen der Schizophrenie gibt es sehr umfangreiche Forschung, dennoch sind die Ursachen bei den meisten Formen der Schizophrenie auch heute noch nicht abschließend geklärt (Meltzer, 2000; Kim, 2011). Als sicher gilt heute, dass es sich um eine vererbare Erkrankung handelt und dass mehrere Faktoren Einfluss auf die Entstehung einer Schizophrenie haben (McGuffin, 1995; Meltzer, 2000).

Hinweise auf mögliche Ursachen sind in den folgenden Kapiteln unter den Stichpunkten Erbllichkeit, dopaminerge und serotoninerge Mechanismen in weiteren Einzelheiten dargestellt.

2.1.4 Erbllichkeit der Erkrankung Schizophrenie

In zahlreichen Zwillings- und Adoptivstudien, die seit 1920 durchgeführt wurden, ist eine Erbllichkeit der Schizophrenie beschrieben worden (McGuffin, 1995). Die Wahrscheinlichkeit, an einer Schizophrenie zu erkranken, ist für Geschwister oder Nachkommen von Schizophrenen ungefähr 10-mal so hoch (9%) wie für die Durchschnittsbevölkerung (1%; McGuffin, 1995). Wenn ein Elternteil und ein Geschwisterteil erkrankt sind, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit auf 16% und sie steigt sogar auf 46%, wenn beide Eltern an Schizophrenie erkrankt sind (McGuffin, 1995). In Zwillingsstudien hat sich für monozygote Zwillinge eine Konkordanz von 46% gezeigt, während dizygote Zwillinge mit einer Wahrscheinlichkeit von 14% beide erkranken (Gottesmann, 1982). In anderen Studien wurden geringere Konkordanzen, nämlich 31% für monozygote und 6% für dizygote Zwillinge beschrieben (Kendler, 1983).

Zusammengefasst weisen die Daten der bekannten Familien-, Zwillings- und Adoptivstudien auf eine genetische Prädisposition für die Schizophrenie hin (McGuffin, 1995). Aus den Zwillingsstudien hergeleitet wird heute eine Erbllichkeit von 80% für die Schizophrenie angegeben (im Vergleich 60% für die Coxarthrose und und 30 – 50% für die arterielle Hypertonie; van Os, 2009).

Allerdings haben diese Studien auch gezeigt, dass es nicht ein einziges vererbbares Gen für die Schizophrenie geben kann (sonst müssten die Konkordanzen für monozygote Zwillinge 100% betragen), sondern dass wahrscheinlich nur die Veranlagung, an einer Schizophrenie erkranken zu können, vererbt wird (Ackenheil, 1998; Meltzer, 2000)

Dopaminhypothese

Ein biochemischer Erklärungsansatz für die Pathogenese der Schizophrenie entwickelte sich aus der seit den fünfziger Jahren begonnenen Pharmakotherapie mit Neuroleptika (siehe Kapitel 2.2). Mit den Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus dieser Substanzen erhoffte man sich unter anderem, Erklärungen zur Pathogenese von Psychosen zu erhalten.

In den frühen sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts machte Carlsson als erster die Beobachtung, dass Neuroleptika zentrale Dopaminrezeptoren des Subtyps 2 (D₂) blockieren (Carlsson, 1963). Heute wird die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika auf die Blockade dieser zentralen Dopaminrezeptoren (bes. D₂) zurückgeführt (Carlsson, 1963; Heinz, 2000).

Die Beobachtungen, dass dopaminfreisetzende Medikamente (z.B. Amphetamine) schizophrene Psychosen auslösen können (Brunello, 1995; Heinz, 2000), führte zusammen mit o.g. Untersuchungen zu der Dopaminhypothese.

Diese besagt, dass die Schizophreniesymptomatik mit einem relativen Übergewicht des Dopamins im mesolimbischen System gegenüber anderen Neurotransmittern bzw. mit einer Überaktivität oder Überempfindlichkeit der dopaminergen Neurone im Zusammenhang steht (Brunello, 1995). Es konnte mittels Positronenemissionstomografie gezeigt werden, dass es bei schizophrenen Patienten zu einer Erhöhung der präsynaptischen und der synaptischen Dopaminkonzentration kommt (Lindström, 1999; Carlsson, 1999; Heinz, 2000). Eine Überstimulation des Dopaminergen Systems z.B. in der Behandlung des Morbus Parkinson mit L-Dopa oder Dopamin-Agonisten führt bei diesen Patienten nicht selten zu Psychosen.

Hinsichtlich der Bedeutung dopaminergener Mechanismen bei der Erbllichkeit kann man als Kandidatengene die Enzyme der Dopamin-Synthese, des Dopamin-Membrantransporters sowie die Dopaminrezeptoren und die nachgeschalteten Signalwege betrachten. Viele Untersuchungen gibt es zu den Dopaminrezeptoren.

Dopaminrezeptoren

Heute sind fünf Dopaminrezeptorsubtypen bekannt, wobei die Rezeptoren D₁ und D₅ in der D₁-Rezeptorfamilie zusammengefasst werden, die die Adenylatzyklase aktivieren. Die Rezeptoren D₂, D₃ und D₄ werden in der die Adenylatzyklase hemmenden D₂-Rezeptorfamilie gruppiert (Brunello, 1995; Kapur, 1996).

Untersuchungen an verstorbenen schizophrenen Patienten haben gezeigt, dass bei Schizophrenen die Dopamin D₂-Rezeptordichte besonders im Caudatum, im Putamen und im Nucleus accumbens erhöht ist, was aber wahrscheinlich eine Folge der meist gleichzeitig erfolgten Neuroleptikatherapie bei diesen Patienten ist (Up-Regulation der Dopaminrezeptoren; Brunello 1995).

Serotoninhypothese

Das serotoninerg wirkende Lysergsäurediäthylamid (LSD) ist eines der berühmtesten und stärksten Halluzinogene. 1938 stellten es die Schweizer Chemiker Albert Hoffmann und Arthur Stoll als ein neues Kreislauf- und Atmungsstimulans (Analeptikum) aus natürlicher Lysergsäure (charakteristischer Bestandteil der Mutterkornalkaloide) und Diäthylamid her. LSD ist somit ein halbsynthetisches Mutterkornalkaloid (Montagne, 1993).

Woolley und Shaw entdeckten in den frühen 60er Jahren, dass LSD als potenter Serotoninantagonist wirken kann (Woolley, 1962; Egan, 1998). Sie stellten daraufhin die Hypothese auf, dass Halluzinationen wie sie in der Schizophrenie häufig sind – und damit eventuell die Schizophrenie selbst – mit einer Störung im serotoninergen System verbunden sind

(Verga, 1997; Ohuoha, 1993). Diese Theorie wurde allerdings wieder verworfen, als sich gezeigt hatte, dass sich die LSD-induzierten Halluzinationen qualitativ von den Halluzinationen bei Schizophrenen unterscheiden (Schmidt, 1995). Untersuchungen in den 90er Jahren führten zu der Annahme, dass LSD als Agonist bzw. als partial Agonist an den Serotoninrezeptoren wirkt (Egan, 1998; Aghajanian, 1999). Die durch LSD verursachten Symptome wie Halluzinationen, müssten demnach durch Serotoninantagonisten behandelt werden können. Dieses konnte in Untersuchungen an serotoninantagonistischen Medikamenten wie Reserpin, bestätigt werden (Verga, 1997).

Die Serotoninhypothese besagt, dass ein Ansteigen des Serotoninplasmaspiegels ursächlich mit der Schizophrenie verbunden ist. Die Erkenntnis, dass atypische Neuroleptika wie Clozapin, potente Serotoninantagonisten sind, untermauerte diese Theorie weiter (Sodhi, 1995; Kahn, 1993).

2.1.5 Therapie

Die Therapie der Schizophrenie besteht aus psychopharmakologischen, psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen. In kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine Neuroleptikatherapie im Akutstadium der Schizophrenie und zur Rezidivprophylaxe sehr wirksam ist (Möller, 1996). Die psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen sind allein nicht ausreichend, eine Schizophrenie suffizient zu behandeln. Sie können die Erfolge einer psychopharmakologischen Therapie lediglich verbessern. Der psychopharmakologischen Therapie, die im Wesentlichen durch Neuroleptika erfolgt, kommt also eine zentrale Rolle in der Therapie der Schizophrenie zu (Falkai, 2006; Aktories, 2009).

In dieser Arbeit gehe ich auf die Psycho- und Soziotherapie nicht weiter ein; ich beschränke mich auf die psychopharmakologische Therapie.

Wurde bis vor einigen Jahren noch eine Pharmakotherapie üblicherweise mit typischen Neuroleptika begonnen, ist heutzutage auch ein Therapiebeginn mit einem atypischen Neuroleptikum möglich. Aufgrund der nachgewiesenen günstigeren Wirkung auf die Negativsymptomatik und der geringeren extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen werden diese insbesondere bei einer Ersterkrankung oft bevorzugt (Falkai, 2006). Nach einer schizophrenen Episode wird eine Erhaltungstherapie mit oralen oder Depotpräparaten für mindestens ein Jahr durchgeführt (Campbell, 1999). Trotzdem erleiden ca. 75% der Patienten nach Ende dieser Therapie einen Rückfall (Kane, 1996; Campbell, 1999). Bei Therapieversagen sollte nach vier bis sechs Wochen auf eine andere neuroleptische Substanzklasse umgestellt werden. Zur Behandlung der Therapieversager, der Negativsymptomatik und bei Auftreten von

extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen haben sich atypische Neuroleptika (z.B. Clozapin) bewährt (Campbell, 1999).

Der Beginn einer Therapie mit atypischen Neuroleptika wird kontrovers diskutiert. In den letzten Jahren liefen einige Studien zum Stellenwert der atypischen Neuroleptika in der Pharmakotherapie der Schizophrenie (Lieberman, 2005, CATIE Studie; Kahn, 2008, EUFEST Studie). In der CATIE Studie wurden atypische Neuroleptika (Olanzapin, Quetiapin und Risperidon) mit dem typischen Neuroleptikum Perphenazin bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen. Die atypischen Neuroleptika zeigten hier ein geringeres Auftreten von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, dafür eine stärkere Gewichtszunahme. Auch die EUFEST Studie konnte keine generelle Überlegenheit der atypischen Neuroleptika im Vergleich zu den typischen zeigen (Lieberman, 2005; Kahn, 2008). In einer Meta-Analyse konnte für die atypischen Neuroleptika eine bessere Wirksamkeit in den Hauptwirkungen (Symptombesserung allgemein, Verbesserung der positiven und negativen Symptome) bestätigt werden (Feucht, 2009). Die positive Wirkung in Bezug auf die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen zeigte sich allerdings nur im Vergleich mit hochpotenten typischen Neuroleptika und nicht im Vergleich mit niedrigpotenten Neuroleptika (Feucht, 2009). Aus der Studienlage geht hervor, dass zur Zeit keine generelle Empfehlung eines atypischen oder typischen Neuroleptikums für die Initialtherapie der Schizophrenie besteht (Leucht, 2009). Auf hochpotente typische Neuroleptika sollte allerdings möglichst verzichtet werden (Leucht, 2009). Bei Vorherrschen einer Aggressivität im Rahmen der Ersterkrankung der Schizophrenie wird eine initiale Therapie mit Olanzapin in Abwägung der Nebenwirkungen empfohlen (Volavka, 2011).

2.2 Neuroleptika

2.2.1 Allgemeines

Neuroleptika (Synonym Antipsychotika) gehören, neben den Antidepressiva, Tranquillantien und Stimulantien zu den Psychopharmaka. Die ersten effektiven antipsychotischen Medikamente, die Phenothiazine, sind seit den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts auf dem Markt (Campbell, 1999). 1952 wurde erstmals der antipsychotische Effekt des Neuroleptikums Chlorpromazin („Megaphen“) beschrieben (Delay, 1955). Der therapeutische Effekt tritt in zwei Phasen ein: Nach ein paar Minuten bis einigen Stunden beginnt die dämpfende und aggressionslösende Wirkung, wogegen der antipsychotische Effekt nach Tagen bis Wochen

eintritt (Campbell, 1999). Nach ihrer chemischen Eigenschaft unterteilt man die Neuroleptika in drei Gruppen:

- Phenothiazine, mit der Leitsubstanz Chlorpromazin, zu denen auch Levopromazin und Perazin gehören
 - Thioxanthe (z.B. Flupentixol), werden von einigen Autoren ebenfalls zu der Gruppe der Phenothiazine gezählt
- Butyrophenone (z.B. Melperon, Haloperidol)
- Dibenzazepine (z.B. Clozapin) und andere atypisch gebaute Wirkstoffe

Phenothiazine, Thioxanthe und Butyrophenone werden als typische Neuroleptika bezeichnet (Aktories, 2009).

2.2.2 Typische Neuroleptika

Abhängig von der antipsychotischen Effektivität ist es üblich, die typischen Neuroleptika in nieder-, mittel- und hochpotente Neuroleptika einzuteilen. Dabei können Substanzen der verschiedenen chemischen Gruppen in unterschiedliche pharmakodynamische Gruppen gehören. Niederpotente Neuroleptika sind z.B. das Phenothiazin Levopromazin und das Butyrophenon Melperon. Zu den hochpotenten Neuroleptika werden z.B. das Butyrophenon Haloperidol und das Thioxanthen Flupentixol gezählt. Zu den mittelpotenten Neuroleptika gehört z.B. Perazin (Aktories, 2009).

Die typischen Neuroleptika wirken über eine Blockade postsynaptischer, dopaminerger Rezeptoren im ZNS (Tab1; Cravchik, 1999). Hier werden im Wesentlichen die D₂-Rezeptoren blockiert (Nordström, 1993; Kapur, 1996). Die Bedeutung der D₂-Rezeptorblockade für die antipsychotische Wirkung zeigt sich in der Beobachtung, dass eine umso geringere freie Plasmakonzentration der Neuroleptika gebraucht wird, um eine bestimmte antipsychotische Wirkung zu erzielen, je höher die Affinität zu dem D₂-Rezeptor ist (Aktories, 2009). Außerdem blockieren typische Neuroleptika m-cholinerge (muskarinerge), α -adrenerge, histaminerge und serotoninerge Rezeptoren (Kane, 1996; Aktories, 2009). Diese sind für viele unerwünschte Wirkungen der Neuroleptika verantwortlich.

Die unerwünschten Wirkungen können therapielimitierend sein. Zu diesen gehören insbesondere die extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS), die sich in vier Syndromen manifestieren. In der ersten Woche oder nach Dosissteigerung treten sie als Frühdyskinesien mit Zungen- und Schlundkrämpfen auf. Ein weiteres Syndrom ist das Parkinsonoid, welches sich in einem erhöhten Muskeltonus, Zittern, einer Bewegungsstarre sowie in vegetativen Symptomen äußert.

Ursächlich für beide Formen der extrapyramidalmotorischen Störungen wird die D₂-Rezeptorblockade sowie ein Übergewicht der m-cholinergen striatalen Interneurone verantwortlich gemacht (Aktories, 2009). Als Therapie sind hier demzufolge Muskarinrezeptorantagonisten (z.B. Biperiden) sehr gut geeignet. Nach Monaten bis Jahren der Neuroleptikatherapie können teils irreversible Spätdyskinesien (Synonym tardive Dyskinesie) mit unwillkürlichen Kau-, Schmatz- und Schluckbewegungen, choreatischen und athetotischen Bewegungen auftreten. Ursächlich wird hier eine Überempfindlichkeit der D₂-Rezeptoren im Corpus striatum nach langjähriger antipsychotischer Therapie mit typischen Neuroleptika verantwortlich gemacht. Außerdem spielt hier wohl auch eine Unterfunktion cholinergischer Neurone eine Rolle (Campbell, 1999; Aktories, 2009). Als viertes Syndrom der extrapyramidalmotorischen Störungen ist die Akathisie zu nennen. Hier kommt es zu einer nicht beeinflussbaren, die Patienten beeinträchtigenden motorischen Unruhe. Die Pathogenese der Akathisie ist bislang nicht geklärt (Aktories, 2009). Auch hier wird eine Störung im dopaminergen System vermutet, seit beschrieben wurde, dass das Auftreten der Akathisie mit einer D₁ und D₂-Rezeptorblockade einher geht (Kaiser, 2002).

Durch ihre Affinität zu den m-cholinergen (muskarinergen) Rezeptoren werden vegetative Störungen, z.B. Obstipation ausgelöst. Daneben kommt es zu einem Anstieg des Serumprolaktinspiegels (Dopaminrezeptorblockade; Meltzer, 1979), zu antihistaminergen Effekten mit Sedierung (Histaminrezeptorblockade) und zu sympatolytischen Effekten (Blutdruckabfall durch α -Adrenozeptorenblockade; Aktories, 2009). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die akute extrapyramidalmotorische Störungen erlitten haben (Frühdyskinesien, Parkinsonoid und Akathisie), ein höheres Risiko hatten, auch an Spätdyskinesien (tardive Dyskinesie) zu erkranken (Gunes, 2007). Als weitere Risikofaktoren für das Auftreten von extrapyramidalmotorischen Störungen wurden ein höheres Lebensalter, das weibliche Geschlecht, hohe Neuroleptikadosen und die lange Dauer der Neuroleptikatherapie beschrieben (Casey, 1991). Später wurden auch genetische Faktoren für das Auftreten von EPS verantwortlich gemacht: Zum einen genetische Faktoren, die die Kinetik der Neuroleptika beeinflussen wie z.B. Polymorphismen in den an der Metabolisation beteiligten Enzymgenen wie Cytochrom P 450 (Scordo, 2002). Hier werden insbesondere die Gene der Enzyme CYP2D6 und CYP2C19 genannt (Kirchheiner, 2004). Zum anderen Polymorphismen in den entsprechenden Genen, die für die an der Neuroleptikawirkung beteiligten Rezeptoren kodieren (Malhotra, 2004).

Die typischen Neuroleptika werden intensiv hepatisch metabolisiert. Die wasserlöslichen Metabolite werden nach Oxidation und Konjugation mit der Glukuronsäure renal ausgeschieden.

Nur 1% der verabreichten Dosis wird unverändert renal ausgeschieden (Brockmöller, 2002; Aktories, 2009).

2.2.3 Atypische Neuroleptika

Als atypische Neuroleptika werden antipsychotisch wirksame Medikamente bezeichnet, die geringere extrapyramidalmotorische Störungen verursachen als typische Neuroleptika (Möller, 1999). Oft werden zur Charakterisierung der atypischen Neuroleptika noch eine verbesserte Wirkung auf die Negativsymptomatik genannt und die fehlende Prolaktinerhöhung im Serum. Sie bewirken eine weniger ausgeprägte Dopamin-Rezeptorblockade im Vergleich zu einer höheren Affinität zu den Serotoninrezeptoren (Tabelle 1; Meltzer, 1989; Ichikawa, 1999).

Rezeptorbindungsverhalten von atypischen Neuroleptika im Vergleich zu Haloperidol									
Rezeptor		Haloperidol	Amisulprid	Clozapin	Olanzapin	Risperidon	Quetiapin	Ziprasidon	Zotepin
D ₁ - Familie	D ₁	+	-	+	++	+	-	+	+
	D ₂	++++	++++	+	++	+++	+	+++	++
D ₂ - Familie	D ₃	+++	++	+	+	++	-	++	++
	D ₄	+++	-	++	++	-	-	++	+
5-HT	HT _{1A}	-	-	-	-	-	-	+++	++
	HT _{1D}	-	-	-	-	+	-	+++	
	HT _{2A}	+	-	++++	+++	++++	++	++++	+++
	HT _{2C}	-	-	++	++	++	-	++++	++
	HT ₆	-		++	++	-	-	+	++
	HT ₇	-		++	-	+++	-	++	++
Alpha-1	.	+++	-	+++	++	+++	+++	++	++
Alpha-2	.	-	-	+	+	++	-	-	++
H ₁	.	-	-	+++	+++	-	++	-	++
M ₁	.	-	-	++++	+++	-	++	-	++

-: keine klinische Relevanz; +: schwach ausgeprägt; ++: mittel; +++: stark ausgeprägt; ++++: sehr stark ausgeprägt

Tab. 1: Rezeptorbindungsverhalten von atypischen Neuroleptika im Vergleich zu Haloperidol (Miyamoto, 2005)

Clozapin

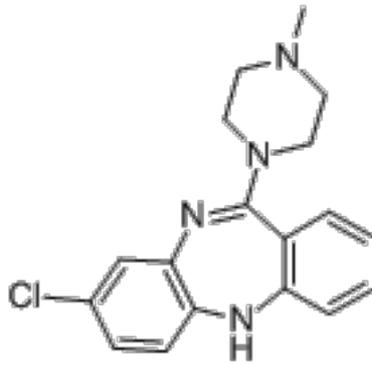


Abb. 1: Strukturformel von Clozapin

Clozapin (Strukturformel siehe Abbildung 1) wurde als erstes atypisches Neuroleptikum in den 70er Jahren auf den Markt gebracht, wegen der erhöhten Rate an Agranulozytose aber kurz darauf wieder vom Markt genommen. 1989 gelang eine Wiedereinführung des Medikaments unter der Voraussetzung eines engmaschigen Blutbildmonitorings (Campbell, 1999).

Clozapin ist ein Dibenzodiazepin mit Dopamin-, Serotonin-, Histamin- und Adrenozeptor-antagonistischer Wirkung (Campbell, 1999). Das Interesse an diesem Medikament und an seinem Wirkungsmechanismus ist durch seine Vorteile gegenüber typischen Neuroleptika begründet:

Es konnte gezeigt werden, dass Clozapin die Negativsymptomatik schizophrener Patienten, die unter der Therapie mit typischen Neuroleptika keine Besserung gezeigt hatten, bessern kann (Meltzer, 1999) und weniger extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen verursacht (Meltzer, 1999). Des Weiteren verschlechtert es nicht die Symptomatik von Parkinsonpatienten und kann motorische Störungen Dopaminagonist-induzierter Psychosen bessern (Meltzer, 1995; Meltzer, 1999). Der Prolaktinspiegel wird durch Clozapin nicht erhöht (Meltzer, 1979; Meltzer 1999). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Clozapin im Vergleich zu den typischen Neuroleptika die kognitiven Störungen der Schizophrenen wie Aufmerksamkeit, verbale Ausdrucksfähigkeit und die Gedächtnisleistung, bessert (Meltzer 1999; Jones, 2006) und es gibt deutliche Hinweise auf eine Verringerung des Selbstmordrisikos Schizophrener (Meltzer, 1995a).

Gegen diese positiven Eigenschaften des Clozapins steht die in 0,05 bis 2% der Fälle auftretende Agranulozytose (Campbell, 1999). Durch ein hämatologisches Blutmonitoring konnte das Risiko auf ca. 0,38% reduziert werden (Masellis, 2000). Eine weitere wesentliche Nebenwirkung ist die teilweise deutliche Gewichtszunahme (Pramyothin, 2010). Andere Nebenwirkungen sind die orthostatische Dysregulation und die Sedation. Außerdem wurden ungünstige metabolische Veränderungen bei mit Clozapin behandelten Patienten beschrieben. Hier sind insbesondere die erhöhte Insulinresistenz, das Auftreten einer gestörten Glucosetoleranz bis hin zu dem Auftreten

eines Diabetes mellitus und ein ungünstiger Fettstoffwechsel zu nennen (Meyer, 2002; Henderson, 2005).

Ob die hervorragende Wirksamkeit, insbesondere auf die therapieresistente Schizophrenie, die genannten Nachteile überwiegt, was vor Jahren noch die übliche Meinung war (Lieberman, 1998; Masellis 2000), wird aktuell kontrovers diskutiert (Davis, 2003; Liebermann, 2005; Jones 2006; Leucht, 2009).

Pharmakokinetik: Die orale Bioverfügbarkeit von Clozapin beträgt zwischen 27% und 47%. Dabei ist eine große interindividuelle Variabilität beschrieben worden (Cheng, 1988; Choc, 1990; Masellis, 2000). Die Elimination erfolgt fast ausschließlich über die hepatische Metabolisation, weniger als 1% wird unverändert renal ausgeschieden (Cheng, 1988; Masellis 2000). Das Enzym Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) hat großen Anteil an der Metabolisation des Clozapins (Masellis 2000).

Pharmakodynamik: Clozapin hat ein weites Spektrum an Rezeptoraffinitäten mit Affinitäten zu folgenden Rezeptoren: Dopaminrezeptoren (D₁-D₅), Serotoninrezeptoren (5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₆, 5HT₇), α 1-adrenerge, muscarinerge, cholinerge M₁-M₅ und histaminerge H₁ und H₂-Rezeptoren (Masellis, 2000). Im Vergleich zu den typischen Neuroleptika sind die Affinitäten zu dem D₂-Rezeptor sehr schwach und die Affinitäten zu den 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₆ und 5HT₇-Rezeptoren höher (Lieberman, 2005). Dies gilt zur Zeit als gebräuchlichste Hypothese über den Mechanismus der Reduktion der extrapyramidalmotorischen Störungen und der negativen Symptomatik (Meltzer, 1989; Casey, 1991; Masellis 2000; Freedman, 2005; Gunes, 2007). Diese pharmakodynamischen Eigenschaften haben die meisten atypischen Neuroleptika gemeinsam (Kapur, 1998; Masellis, 2000).

Clozapin zeigt bei bis zu 60% der schizophrenen Patienten, die nicht auf eine klassische Neuroleptikatherapie angesprochen haben, einen klinisch relevanten Effekt (Kane, 1996; Masellis, 2000). Dieses Ansprechen auf Clozapin ist individuell verschieden.

Neuere atypische Neuroleptika

Durch den Erfolg des Clozapins sind weitere atypische Neuroleptika entwickelt worden, mit ähnlichen-Rezeptorbindungsverhalten (kombinierte D₂/5HT_{2A}-Rezeptor Blocker) wie z.B. Risperidon, Olanzapin und Quetiapin (Möller, 1999; Freedman, 2003). Nur für Olanzapin konnte ein moderater Vorteil in der Wirksamkeit gegenüber typischen Neuroleptika beschrieben werden (Liebermann, 2005). Die anderen atypischen Neuroleptika zeigten eine ähnliche Wirksamkeit mit dem Perphenazin aber erhebliche Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und

kardiovaskulär ungünstige metabolische Veränderungen (Lieberman, 2005; Kahn, 2008). In Bezug auf die Lebensqualität konnte in einer britischen Studie von 2006 (CUtLASS) kein Vorteil der atypischen Neuroleptika (außer Clozapin) gegenüber den typischen Neuroleptika gesehen werden (Jones, 2006).

Eine Sonderstellung bei den atypischen Neuroleptika nimmt Aripipazol ein, welches 2002 auf dem amerikanischen Markt eingeführt wurde. Wie die anderen atypischen Neuroleptika besitzt Aripipazol eine antagonistische Wirkung am 5HT_{2A}-Rezeptor (Shapiro, 2003). Anders als die bisher bekannten atypischen Neuroleptika besitzt es eine partialagonistische Wirkung an dem D₂-Rezeptor (Burris, 2002) und dem 5HT_{1A}-Rezeptor (Uzun, 2005). Es kann somit bei einer abnorm hohen Dopaminaktivität diese drosseln (also antagonistisch wirken), bei einer abnorm niedrigen Dopaminaktivität kann es diese steigern (also agonistisch wirken). Mit diesem Wirkmechanismus wird erklärt, dass Aripipazol eine gute antipsychotische Wirksamkeit hat, ohne wesentliche extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (Citrome, 2006). Auch die günstige Wirkung auf die Negativsymptomatik wird mit der partialagonistischen Wirkung auf den D₂-Rezeptor und mit der antagonistischen Wirkung auf den 5HT_{2A}-Rezeptor erklärt (Uzun, 2005).

Ziprasidon, ein ebenfalls neueres Neuroleptikum, besitzt ein ähnliches Rezeptorbindungsverhalten wie Aripipazol. Es führt seltener als die anderen atypischen Neuroleptika zu Gewichtszunahmen und ungünstigen metabolischen Veränderungen. Wie bei allen Neuroleptika ist auch bei Ziprasidon eine QT Zeit Verlängerung im EKG beschrieben worden, die bei Ziprasidon allerdings nicht zu einer Häufung von plötzlichem Herztod führte (Citrome, 2011).

2.3. Serotoninerges System

2.3.1 Allgemeines

Das serotoninerge System spielt eine große Rolle bei vielen fundamentalen Verhaltensweisen (Ohuoha, 1993) wie dem Schlaf-Wach-Rhythmus, dem Ernährungsverhalten, der Aggressivität und den Emotionen (Green, 2006). Es liegt daher nahe, dass Störungen dieses Systems zu diversen psychiatrischen Krankheiten führen können. So wurden unter anderem für die Depression, die Angstpsychosen, die Zwangstörungen und die Schizophrenie Störungen des serotoninergen Systems beschrieben (Coccaro, 1990).

Das serotoninerge System ist ein neuronales System, welches als Transmittersubstanz Serotonin (5-HT, 5-Hydroxytryptamin) enthält. Wie in jedem neuronalen System ist auch hier der

Neurotransmitter (Serotonin) für die Informationsweiterleitung (Signalübertragung) zwischen zwei Neuronen verantwortlich. Dazu wird er von den präsynaptischen Neuronen in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und gibt die Informationen über postsynaptische Rezeptoren (Serotoninrezeptoren) an das postsynaptische Neuron weiter (Signaltransduktion). Dabei können über den Rezeptor entweder direkt oder über sekundäre Botenstoffe (G-Proteine, Phosphoinositol (IP₃)) Ionenkanäle in der postsynaptischen Membran geöffnet werden (Klinke, 1994). Die serotoninergeren Neurone steigen von den Mittelhirnkernen (Raphekerne) zum Kortex und zum Striatum bzw. zum limbischen System auf (Jacobs, 1992).

2.3.2. Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin) wird aus der Aminosäure 5-Hydroxytryptophan durch Decarboxylierung gebildet (Grahame-Smith, 1964; Green, 2006). Es hat sowohl als Neurotransmitter (s.o.), als auch als Gewebeshormon eine große Bedeutung. Die Serotoninwirkung wird durch die Wiederaufnahme des Stoffes in die Zelle beendet. Dort kann das Serotonin durch Monoaminoxidasen (Monoaminoxidase A und B) abgebaut werden (Bortolato, 2008; Varga, 2011).

2.3.3. Serotoninrezeptoren

Serotoninrezeptoren finden sich außer im ZNS, in der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Trakts, in der glatten Muskulatur der Gefäße und in den Blutplättchen.

Es gibt eine Vielzahl an Klassifikationen der Serotoninrezeptoren. Als erste haben Gaddum und Picarelli 1957 die „M“ und „D“ Klassifikation eingeführt (Gaddum, 1957; Schmidt, 1995), nach den die Rezeptoren blockierenden Substanzen Morphin und Dibenzylin (Green, 2006). Es hat sich dann herausgestellt, dass der Ansatz von Gaddum und Picarelli nur für die peripheren Serotoninrezeptoren gilt und nicht für die Serotoninrezeptoren im ZNS (Green, 2006). In der Folge gelang eine rasche Weiterentwicklung mit Neuentdeckungen weiterer Rezeptorsubtypen.

Die heute noch gebräuchliche Einteilung, basierend auf funktionellen Studien, wurde 1986 durch Bradley initiiert, der drei Rezeptorsubtypen beschrieb und die D-Rezeptoren dem 5HT₂-Rezeptor und die M-Rezeptoren dem 5HT₃-Rezeptor gleichsetzte (Bradley, 1986; Green, 2006). Inzwischen werden die Serotoninrezeptoren in 7 Hauptgruppen unterteilt mit insgesamt mindestens 14 Subtypen (Hoyer, 2002; Green, 2006; siehe Tabelle 2).

Außer dem 5HT₃-Rezeptor sind alle Serotoninrezeptoren G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Die 5HT₁-Rezeptoren hyperpolarisieren, hemmen also die Wirtzellen (Adenylatcyclase, cAMP wird

Gruppe	Subtyp	Signaltransduktion über	Lokalisation	Pharmakologische Bedeutung
1	a	G-Protein gekoppelte Hemmung der Adenylatcyclase, cAMP reduziert	<ul style="list-style-type: none"> • Raphekerne (präsynaptisch, Autorezeptor) • Präfrontaler Cortex • Amygdala • Hippocampus 	<ul style="list-style-type: none"> • Partial Agonist: atypische Neuroleptika • Agonist: stimuliert DA Freisetzung im präfrontalen Cortex und potenziert den Effekt der D₂ Blocker auf die DA Freisetzung (Meltzer, 2003) • Stimulation postsynaptischer Rezeptoren hyperpolarisiert Pyramidenzellen (im Gegensatz zur Stimulation der 5HT_{2A}-Rezeptoren; Meltzer, 2008)
	b		<ul style="list-style-type: none"> • Nucleus accumbens • Putamen • Dorsale Raphe 	<ul style="list-style-type: none"> • Agonist: Migränetherapeutika (Triptane)
	d (=Dβ)			<ul style="list-style-type: none"> • Agonist: Migränetherapeutika
	e		<ul style="list-style-type: none"> • Caudatum • Putamen • Amygdala • Kortikale Gebiete 	
	f		<ul style="list-style-type: none"> • Hippocampus • Kortikale Gebiete 	<ul style="list-style-type: none"> • Agonist: Migränetherapeutika
	2		a	G-Protein gekoppelte Aktivierung der Phospholipase C
b	<ul style="list-style-type: none"> • Magenfundus • Gefäße • Kommen kaum im ZNS vor 	<ul style="list-style-type: none"> • Wichtige Rolle in der Embryogenese und peripher (Leysen, 2004) • Vasorelaxation durch NO Freisetzung 		
c	<ul style="list-style-type: none"> • VTA (ventrales Tegmentum) • Substantia nigra • Striatum • Nucleus accumbens • Präfrontaler Cortex 	<ul style="list-style-type: none"> • Assoziiert mit Gewichtszunahme unter neurolept. Therapie • Antagonist: Antidepressiva 		
3	a	Ionenkanäle: Einstrom von Kationen in die Zelle	<ul style="list-style-type: none"> • Hirnstamm • NA 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonist: Antiemetika
b	<ul style="list-style-type: none"> • Präfrontaler Cortex • Striatum • Substantia nigra 			
4			<ul style="list-style-type: none"> • Mesolimbische und nigrostriatale terminale Gebiete • Substantia nigra 	<ul style="list-style-type: none"> • Agonist: gastroenterolog. Prokinetikum
5	a		<ul style="list-style-type: none"> • ZNS • Neurone des Carotid body (Nelson, 2004) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Affinität für LSD (partial Agonist; Nelson, 2004)
6		G-Protein gekoppelte Aktivierung der Adenylatcyclase, cAMP erhöht	<ul style="list-style-type: none"> • Striatum • Nucleus accumbens • Hippocampus • Frontaler Cortex • Geringer auch Substantia nigra 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonist: atypische Neuroleptika (kognitive Störungen verbessert) • Assoziiert mit Schizophrenie • Assoziiert mit der endogenen 5HT gesteuerten Erleichterung der DA Freisetzung
7			<ul style="list-style-type: none"> • Kortex • Hippocampus • Amygdala 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonist: atypische Neuroleptika (kognitive Störungen verbessert) • Am Schlafverhalten beteiligt (Green, 2006) • Regulierung Tag Nacht Rhythmus

Tab. 2: Serotoninrezeptor 5HT₂ mit den Subtypen. Nach Green, 2006, Zhang, 2011, Meltzer, 2003

reduziert) und die 5HT_{2/4/5/6/7}-Rezeptoren depolarisieren, aktivieren also die Wirtszelle. Bei den 5HT₂-Rezeptoren geschieht dies durch eine Aktivierung der Phospholipase C, bei den übrigen Rezeptoren über eine Aktivierung der Adenylatcyclase (cAMP wird erhöht; Hoyer, 2002; Green, 2006; Alex, 2007). Der 5HT₃ Rezeptor gewährleistet als einziger Serotoninrezeptor die Signaltransduktion über Ionenkanäle (Alex, 2008; siehe Tabelle 2).

Die 5HT₂-Rezeptoren (insbesondere der 5HT_{2A}-Rezeptor und der 5HT_{2C}-Rezeptor) sind neben den Dopamin D₂-Rezeptoren wesentlich an dem Wirkmechanismus der atypischen Neuroleptika beteiligt, aufgrund hoher Affinitäten der Medikamente zu den genannten Rezeptoren. Außerdem gelten die rezeptorkodierenden Gene als mögliche Kandidatengene für das Auftreten der Schizophrenie (Alex, 2007).

In dieser Arbeit beschränke ich mich auf eine ausführliche Darstellung der 5HT₂- (speziell der 5HT_{2A}-) Rezeptoren.

2.3.4 5HT₂-Rezeptoren

5HT₂-Rezeptoren besitzen sieben transmembranäre Domänen (Erdmann, 1996). Diese sind 1978 durch Experimente mit dem Neuroleptikum ³H-spiperon erstbeschrieben worden (Leysen, 1978; Ohuoha, 1993). Es sind zur Zeit die Gensequenzen von drei 5HT₂-Rezeptorsubtypen identifiziert:

- 5HT_{2A} (Saltzman, 1991; Chen, 1992)
- 5HT_{2B} (Choi, 1994; Schmuck, 1994)
- 5HT_{2C} (Saltzman, 1991)

5HT₂-Rezeptoren wurden in abnehmender Dichte in folgenden Regionen des zentralen Nervensystems beschrieben: frontaler Kortex, Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium, Striatum und in den Blutplättchen (Conn, 1987). Peripher kommen diese Rezeptoren im Gewebe von Gefäßen, der Trachea, des Ileums und des Uterus vor (Conn, 1987). Während die 5HT_{2A}- und 5HT_{2C}-Rezeptoren im zentralen Nervensystem sehr verbreitet sind, kommen die 5HT_{2B}-Rezeptoren dort nur vereinzelt vor. Sie befinden sich hauptsächlich im Magenfundus (Schmuck, 1994; Alex, 2007).

2.3.5 5HT_{2A}-Rezeptoren

Die 5HT_{2A}-Rezeptoren sind die bei schizophrenen Störungen am intensivsten untersuchten Serotoninrezeptoren (Arranz, 2007). Sie sind aus drei Exons aufgebaut (Chen, 1992; Saltzman,

1991; Ozaki, 1996), haben eine Größe von über 20kb und sind auf dem Chromosom 13q14-q21 lokalisiert (Abb. 2; Chen, 1992; Lin, 1999).

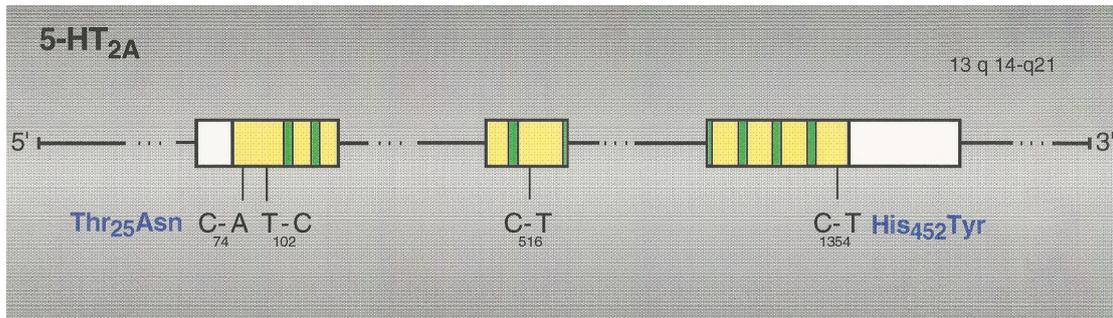


Abb. 2: Lokalisation der Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens. Die Kästchen markieren die Protein-kodierende Region des aus 3 Exons bestehenden Gens. Dabei markieren die weißen Flächen die 5' und 3'-untranslatierten Regionen, die gelben Bereiche die Protein-codierenden Regionen und die grünen Bereiche innerhalb der Protein-kodierenden Regionen die Bereiche der transmembranären Helices (nach Brockmöller).

Im Zusammenhang mit der Schizophrenie und der Wirkung atypischer Neuroleptika sind fünf Polymorphismen in den Fokus der wissenschaftlichen Betrachtung gelangt: Zwei stille Mutationen, die die Proteinstruktur des 5HT_{2A}-Rezeptors nicht verändern (102T/C und 516C/T; Warren, 1993; Arranz, 1995; Erdmann, 1996), zwei funktionelle Mutationen (Thr25Asn und His452Tyr; Erdmann, 1996) und eine Mutation in der Promotorregion des 5HT_{2A}-Rezeptors (A-1438G; Spurlock, 1998), welche in kompletter Verbindung (linkage) mit dem 102T/C-Polymorphismus steht.

Das besondere Interesse an der Untersuchung der 5HT_{2A}-Rezeptoren begründete sich im Wesentlichen auf zwei Beobachtungen:

1. Wie oben schon beschrieben, besitzt das halluzinogene LSD hohe Affinitäten zu dem 5HT_{2A}-Rezeptor (Egan, 1998; Aghajanian, 1999), so dass die Vermutung nahe lag, dass zumindest ein Teil der genetischen Ursache der Schizophrenie mit der Funktion des Rezeptors verbunden sein könnte. Die Rezeptorfunktion kann z.B. durch eine veränderte Proteinstruktur, verursacht durch Polymorphismen im rezeptorkodierenden Gen des 5HT_{2A}, verändert werden.
2. Außerdem zeigte sich, dass die atypischen Neuroleptika hohe Affinitäten zu dem Rezeptor haben (Canton, 1990; Meltzer, 1989; Brunello, 1995), woraus die Annahme resultierte, dass der antipsychotische Effekt des Clozapins seiner Fähigkeit, eine exzessive 5HT_{2A}-Rezeptorstimulation zu blockieren, zuzuschreiben ist (Meltzer, 1989; Ichikawa, 1999).

Im Folgenden sind die in meiner Arbeit untersuchten Varianten im Gen des 5HT_{2A}-Rezeptors dargestellt und es ist dargestellt, welche Phänotypen bzw. Assoziationen dazu bereits publiziert sind.

102T/C-Polymorphismus

An der Nukleotidposition 102 des 5HT_{2A}-Rezeptorgens im Exon 1, nahe am Promotorbereich, ist erstmals 1993 von Warren ein Austausch des Tyrosins durch ein Cytosin beschrieben worden (Warren, 1993; Abb. 2). Da sich bei dieser Mutation die Proteinstruktur des Rezeptors nicht ändert (beide Allele kodieren für ein Serin an Codon 34), handelt es sich um eine stille Mutation.

102T/C-Polymorphismus und Schizophrenie

Mitte der 90er Jahre wurde eine Assoziation des 102T/C-Polymorphismus mit der Schizophrenie beschrieben (Williams, 1996; Erdmann, 1995; Inayama, 1996). Das Vorhandensein des C Allels an der Stelle 102 des 5HT_{2A}-Rezeptors schien zur genetischen Disposition der Schizophrenie beizusteuern (Erdmann, 1995; Williams, 1996). Da es sich bei dieser Mutation um eine stille Mutation handelt, wurde vermutet, dass auf dem 5HT_{2A} Gen eine bisher unbekannte, funktionelle Mutation existiert, welche in Verbindung mit dem 102T/C-Polymorphismus steht (Erdmann, 1995). Eine andere Erklärung wäre, dass das veränderte Gen die Translation in der Weise beeinflussen könnte, dass die dabei entstehende Boten-RNS (mRNS) in ihrer Sekundärstruktur und Stabilität beeinflusst wird und somit auch die Transkription beeinträchtigt (Arranz, 1995; Williams, 1996). Erstere Hypothese konnte durch den Nachweis eines weiteren Polymorphismus in der Promoterregion des 5HT_{2A} Gens, -1438A/G, bestätigt werden, welcher wie oben beschrieben, in kompletter Verbindung (linkage) zu dem 102TC Polymorphismus steht (Spurlock, 1998). Es konnte weiter gezeigt werden, dass dieser Polymorphismus die Aktivität des Promotors beeinflussen kann, was die Transkription des 5HT_{2A}-Rezeptorgens beeinflusst und resultierend auch die Proteinstruktur des Rezeptors (Parsons, 2004). Bei Nachweis des Allels A-1438 zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Promotoraktivität in Zellen, die das Gen 5HT_{2A} exprimieren (Parsons, 2004). Dies hat einen Einfluss auf die Expression des 5HT_{2A}-Rezeptors im Gehirn und könnte für die Assoziation beider Polymorphismen A-1438G und 102T/C mit der Wirkung atypischer Neuroleptika und mit der Schizophrenie verantwortlich sein (Parsons, 2004).

Eine Reihe von Fall-Kontroll-Studien und Familien-basierten Studien zeigten ein negatives Ergebnis bezüglich der Assoziation des 102TC Polymorphismus mit der Schizophrenie (Hallmayer, 1992; Arranz, 1995; Chen, 1997; Verga, 1997; Hawi, 1997; Shinkai, 1998; Lin, 1999; He, 1999; Zhang, 2004).

In einer Metaanalyse von 1997 konnte Williams die Ergebnisse der Studien von Williams 1996, Erdmann 1995 und Inayama 1996 bestätigen (Williams, 1997). Zwei weitere Metaanalysen von 2004 und 2006 zeigten unterschiedliche Ergebnisse: 2004 konnte Abdolmaleky eine positive

Assoziation des 102C Allels und des Genotyps CC mit der Schizophrenie beschreiben. Auffällig waren eine deutliche Inhomogenität der Verteilung der Allelfrequenzen der Patienten zwischen den europäischen Studien und asiatischen Studien, wobei die positive Assoziation mit der Schizophrenie in den europäischen Studien höher ausfiel (Abdolmaleky, 2004). Das 102T-Allel kam bei den asiatischen Patienten und Kontrollen häufiger vor als bei den europäischen. Als mögliche Gründe für die Unterschiede wurden Einflüsse anderer Gene, Umwelteinflüsse und die DNS Methylation genannt (Abdolmaleky, 2004). In einer weiteren Metaanalyse von mehrheitlich asiatischen Studien konnte 2006 keine signifikante Assoziation des 102T/C-Polymorphismus mit der Schizophrenie nachgewiesen werden (Li, 2006).

102T/C-Polymorphismus und atypische Neuroleptika

Neben der Assoziation des 102T/C Polymorphismus mit der Schizophrenie wird auch eine positive Assoziation dieser Mutation mit einem Ansprechen auf das atypische Neuroleptikum Clozapin beschrieben (Arranz, 1995). Wie oben bereits ausgeführt, ist dies von besonderem Interesse, da Clozapin wie auch die meisten anderen atypischen Neuroleptika, eine hohe Bindungsaffinität zu dem 5HT_{2A}-Rezeptor besitzt (Arranz, 1995; Arranz, 2008). Homozygote Patienten mit dem Genotyp 102CC sprachen signifikant häufiger nicht auf Clozapin an als heterozygote Patienten und Patienten mit dem Genotyp 102TT (Arranz, 1995). Die Ergebnisse von Arranz konnten in einer Vielzahl an Studien nicht reproduziert werden (Nöthen, 1995; Masellis, 1995; Malhotra, 1996a; Nimgaonkar, 1996; Lin, 1999) wobei die Tendenz einer erhöhten Frequenz an Homozygoten für das 102C Allel für ein schwaches Ansprechen auf Clozapin in fast allen Studien zu sehen war (Arranz, 1998a). Dies wurde in einer Meta-Analyse aller Studien, die bis 1998 veröffentlicht worden sind, gezeigt (Arranz, 1998a).

Eine mögliche Ursache der unterschiedlichen Studienergebnisse waren nicht eindeutige Zuordnungen der Patienten zu der Respondergruppe bzw. Non-Respondergruppe (Arranz, 1998a). Außerdem war die Dauer der Clozapinbehandlung in den unterschiedlichen Studien nicht einheitlich. Es hat sich gezeigt, dass der Grad der Assoziation mit der Dauer der Behandlung anstieg. So konnten zwei Studien, die eine Clozapinbehandlung von weniger als 12 Wochen zur Grundlage hatten, keine signifikante Assoziation feststellen (Arranz, 1998a). Ein mögliches Ansprechen auf die Clozapinbehandlung kann in den meisten Fällen erst nach drei Monaten beurteilt werden; selten konnte sogar noch nach einem Jahr eine Verbesserung der Clozapinwirkung gesehen werden (Meltzer, 1995b). Des Weiteren wurden Unterschiede in der psychiatrischen Befunderhebung für die unterschiedlichen Studienergebnisse verantwortlich gemacht (Lin, 1999).

Auch für andere atypische Neuroleptika, z.B. Risperidon, konnte eine Assoziation mit dem 102T/C-Polymorphismus beschrieben werden (Lane, 2002; Kim, 2008). Der von Arranz beschriebene Zusammenhang des 102T/C-Polymorphismus mit dem Ansprechen auf ein atypisches Neuroleptikum konnte bestätigt werden, allerdings zeigten sich bei der Betrachtung der einzelnen Genotypen gegenteilige Assoziationen: Der 102CC und der 102TC Genotyp waren signifikant häufiger mit einem guten Ansprechen auf das Neuroleptikum Risperidon verbunden als der Genotyp 102TT (Lane, 2002; Kim, 2008). Diese Assoziationen zeigten sich insbesondere bei der Betrachtung der negativen Symptome, geringer ausgeprägt auch bei den positiven Symptomen (Lane, 2002). Möglicherweise sind die unterschiedlichen Neuroleptika hierfür verantwortlich (Risperidon bei Lane und Kim, Clozapin bei Arranz). Andere Einflussfaktoren sind das untersuchte Krankheitsstadium (chronische Schizophrenie bei Arranz, akut exacerbierter Schizophrenie bei Lane und Kim) oder die ethnische Herkunft der Patienten (Kaukasier bei Arranz vs Asiaten bei Kim und Lane; Kim, 2008).

Eine weitere Studie, die Aripiprazol als atypisches Neuroleptikum an chinesischen Patienten untersuchte, konnte wie die Studien von Arranz bei den Patienten mit dem Genotyp (Haplotyp) 102CC/-1438GG eine schlechtere Aripiprazolantwort zeigen, insbesondere für die negativen Symptome (Chen, 2009; Zhang, 2011).

Zusammenfassend konnte die Annahme einer Assoziation des Polymorphismus 102T/C mit dem Ansprechen auf atypische Neuroleptika gestärkt werden. Bezüglich der Wahl der atypischen Neuroleptika und der ethnischen Patientengruppen zeigten sich allerdings Unterschiede, welches Allel mit dem positiven Ansprechen assoziiert ist (Kim, 2008). Auch gibt es Hinweise auf eine Assoziation dieses Polymorphismus mit dem Auftreten von Nebenwirkungen unter der Therapie mit atypischen Neuroleptika, insbesondere den negativen Symptomen, der tardiven Dyskinesie (Lerer, 2005) und den extrapyramidalen Störungen (Gunes, 2007).

His452Tyr Polymorphismus

Der Polymorphismus liegt im 5HT_{2A} Gen im Exon 3 an Nukleotidposition 1354 (Zhang, 2011; Abb. 2). Erdmann hat die funktionelle Mutation mit einem resultierenden Aminosäureaustausch im Rezeptorprotein von Histidin zu Tyrosin an Codon 452 als erste beschrieben. Sie tritt bei ca. 8% der Normalbevölkerung auf (Erdmann, 1996). Die Mutation liegt im intrazellulären C-terminalen Ende des Proteins. Durch die Mutation kommt es zu einem Ladungswechsel des Moleküls, da das basische Histidin durch ein neutrales Tyrosin ausgetauscht wird (Erdmann, 1996). Dies könnte wiederum die Sekundärstruktur des Rezeptorproteins verändern und somit Einfluss auf das Bindungsverhalten des Rezeptors nehmen, obwohl das C-terminale Ende des

Rezeptormoleküls nicht der direkte Bindungsort für Agonisten, Antagonisten oder second messenger ist (Erdmann, 1996). Diese Annahme wird unterstützt durch die Beobachtung, dass auch im eng verwandten humanen β_2 -Rezeptor das C-terminale Ende in Veränderungen der Wirkung des Rezeptors einbezogen ist (Hausdorff, 1990; Malhotra, 1996a). Die Tyr452 Variante der Mutation ist mit einer reduzierten Calciumfreisetzung (Ozaki, 1997) und reduzierter Fähigkeit, Phospholipase C und D zu aktivieren (Hazelwood, 2004), verbunden (Zhang, 2011). In vitro konnte gezeigt werden, dass die Tyr452 Variante eine geringere Affinität für Neuroleptika mit einer reduzierten Neuroleptikawirksamkeit aufweist (Zhang, 2011).

Eine Assoziation des His452Tyr Polymorphismus mit der Schizophrenie bzw. der Psychose konnte in keiner Studie nachgewiesen werden (Erdmann, 1996; Williams, 1996; Arranz, 1996; Fanous, 2009). In einer familienbasierten Studie konnte 2009 eine schwache signifikante Assoziation von Multi-Marker Haplotypen, die die Polymorphismen His452Tyr und 102T/C enthielten, mit dem Auftreten der Psychose nachgewiesen werden, wobei für die beiden Polymorphismen einzeln betrachtet keine signifikante Assoziation beschrieben werden konnte (Fanous, 2009).

Eine Assoziation des His452Tyr Polymorphismus mit einer Clozapinantwort wurde in mehreren Studien beschrieben (Arranz, 1996; Arranz, 1998; Masellis, 1998). In diesen Studien konnte ein Überwiegen des Tyr52 Allels bei Patienten, die nicht auf Clozapin ansprachen, gesehen werden. Zwei Arbeiten (Nöthen, 1995; Malhotra, 1996a) konnten die Ergebnisse nicht bestätigen. Die Ergebnisse bestärken die Theorie, dass Veränderungen im 5HT_{2A}-Rezeptor die Wirkung der an ihm bindenden atypischen Neuroleptika beeinflussen kann (Arranz, 1998a).

Eine Studie, die das Auftreten von extrapyramidalen Störungen (Frühdyskinesie, Parkinsonismus und tardive Dyskinesie) unter typischen Neuroleptika mit dem His452Tyr Polymorphismus verglich, konnte keine signifikante Assoziation finden (Güzey, 2007). 2011 konnte Güzey in einer norwegischen Population die Allelverteilung wie sie initial durch Erdmann 1996 in der kaukasischen Population beschrieben wurde, bestätigen (93% His452 Variante und 7% Tyr452 Variante; Güzey, 2011).

Neuere Hypothesen über den Wirkmechanismus atypischer Neuroleptika und deren Unterschied zu den typischen Neuroleptika gehen von Interaktionen der verschiedenen, an der Neuroleptikawirkung beteiligten Rezeptoren aus. So wurde kürzlich eine Dimerbildung des 5HT_{2A}-Rezeptors mit dem Dopaminrezeptor D₂ beschrieben (Heterodimer). Die His452Tyr Variante des 5HT_{2A}-Rezeptors konnte die Dimerbildung beeinflussen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Clozapin die Heterodimere schädigen kann und somit die Rezeptorwirkung verringert. Im Unterschied hierzu hatte Haloperidol keinen Einfluss auf die Heterodimere, was

eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Effektivität der atypischen und der typischen Neuroleptika ist (Łukasiewicz, 2011).

516C/T Polymorphismus

1995 beschrieb Arranz an Position 516 des 5HT_{2A}-Rezeptorgens eine stille Mutation (Abb. 2), bei der das Nukleotid Cytosin durch Tyrosin ersetzt wird (Arranz, 1995). Die Rezeptorproteinstruktur wird hierdurch nicht verändert. Dieser Polymorphismus ist in der Normalbevölkerung selten und ist bei 2% der Gesunden zu finden (Erdmann, 1995). Diese Allelverteilung konnte kürzlich an einer norwegischen Population bestätigt werden (Güzey, 2011).

Eine Assoziation mit der Schizophrenie konnte bisher nicht beobachtet werden (Erdmann, 1996). Genauso konnte bisher keine Assoziation des 516C/T Polymorphismus mit einem Ansprechen auf Clozapin beschrieben werden (Arranz, 1995; Arranz, 2000). Auch zeigten sich keine Assoziationen mit durch Neuroleptika ausgelösten extrapyramidalmotorischen Störungen (Güzey, 2007). Die Studienlage zu diesem Polymorphismus ist allerdings sehr dünn.

Thr25Asn Polymorphismus

Eine funktionelle Mutation an Nukleotidposition 74 mit einer Basenänderung von Cytosin nach Adenin beschrieb Erdmann 1996 (Abb. 2). Bei dieser Mutation kommt es zu einem Austausch der Aminosäure Threonin durch Asparagin an Position 25 des 5HT_{2A}-Rezeptorproteins (Erdmann, 1996). Der Aminosäureaustausch kommt bei 2% der gesunden Bevölkerung vor (Erdmann, 1996). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich kürzlich an einer norwegischen Population (Asn25 Allel 1%, Thr25 Allel 99%; Güzey, 2011).

Die Mutation liegt am N-terminalen Ende des Rezeptorgens (Abb. 2), also wie der His452Tyr Polymorphismus, an einer Stelle, die nicht dafür bekannt ist, Agonisten, Antagonisten oder sekundäre Botenstoffe zu binden (Erdmann, 1996). Da in dem eng verwandten humanen β_2 -Rezeptor ein Aminosäureaustausch am N-terminalen Ende die Agonist-getriggerte Reduktion der Rezeptorexpression bewirkt (Green, 1994; Erdmann, 1996), könnte eine Mutation am N-terminalen Ende des 5HT_{2A}-Rezeptors ebenfalls Einfluss auf die Rezeptorexpression haben. (Erdmann, 1996). Eine Assoziation dieses Polymorphismus mit der Schizophrenie bzw. der Psychose konnte allerdings bisher nicht nachgewiesen werden (Erdmann, 1996; Williams, 1996; Güzey, 2007). Eine Assoziation mit einem Ansprechen auf Clozapin konnte ebenfalls nicht gezeigt werden, weder in Bezug auf die Allelfrequenzen noch auf die Genotypen (Nöthen, 1995; Arranz, 2000).

2.4 Zielsetzung

Es gab zu Beginn der Arbeit eine Vielzahl von Hinweisen, dass erbliche Varianten im Gen des Serotoninrezeptors vom Subtyp 2A (5HT_{2A}-Rezeptor) eine Bedeutung haben könnten zum einen für das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken und zum anderen, für das Ansprechen auf die Arzneitherapie oder die Nebenwirkungen der Arzneitherapie.

In einer umfangreichen klinischen Beobachtungsstudie sollte folgendes geklärt werden:

1. Ob sich durch Vergleich mit einer nicht psychiatrisch erkrankten Stichprobe eine Bedeutung der 5HT_{2A} Varianten für das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, bestätigen lässt.
2. Ob 5HT_{2A}-Varianten mit dem Ansprechen auf die antipsychotische (neuroleptische) Arzneitherapie in Zusammenhang stehen. Das Ansprechen war in der Studie durch globale ärztliche Einschätzung dokumentiert und für viele Patienten auch durch mehrfache Messungen des PANSS scores (positive and negative syndrome scale) erfasst worden.
3. Ob 5HT_{2A}-Varianten mit den Nebenwirkungen unter antipsychotischer Therapie in Zusammenhang stehen. Hier sollte es zum einen um die so genannten extrapyramidalmotorischen neuroleptischen Nebenwirkungen gehen, zum anderen aber auch um andere Nebenwirkungen wie z.B. die Zunahme an Körpergewicht bei Behandlung mit serotoninerg wirkenden atypischen Neuroleptika.

3. Material und Methoden

3.1 Klinische Studien

In einer multizentrischen, prospektiven, nicht interventionellen Studie wurden insgesamt 765 Patienten mit Psychosen aus 5 Berliner Kliniken (zwei Universitätskliniken: Charité Mitte und Benjamin Franklin und drei psychiatrische Krankenhäuser: Wilhelm Griesinger Krankenhaus, Krankenhaus Am Waldsee, Urban Krankenhaus Berlin) und 430 gesunde Kontrollpersonen rekrutiert und auf ihren 5HT_{2A}-Rezeptorgenotyp untersucht. Die Kontrollpersonen wurden durch das Institut für klinische Pharmakologie der Charité Campus Mitte erfasst und es wurde eine mögliche psychiatrische Anamnese der Personen abgefragt.

3.1.1 Patientengruppen für Häufigkeitsvergleich

Patienten und Kontrollen waren ausschließlich Personen kaukasischer Abstammung. Eingeschlossen wurden Patienten mit Psychosen im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen. Ausgeschlossen wurden Patienten, mit Medikamenten oder organisch bedingten Psychosen, die durch Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder toxikologische Untersuchungen nachgewiesen werden konnten. Außerdem wurden Personen unter 18 Jahren und Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes wiederholt stationär aufgenommen werden mussten sowie Patienten, die das Krankenhaus innerhalb der ersten sieben Tage wieder verließen, ausgeschlossen.

Die psychotischen Patienten waren im Durchschnitt 38,0 Jahre alt, mit einem Minimum bei 18 Jahren und einem Maximum von 71 Jahren. Die Standardabweichung betrug 11,9 Jahre und der Median 37,0 Jahre. 53,1% (n= 416) der Patienten waren männlichen und 46,9% (n= 368) weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter der Kontrollpersonen lag bei 30,6 Jahren mit einem Minimum von 18 Jahren und einem Maximum von 54 Jahren (SD 6,8; Median 29,0). Es zeigte sich, genauso wie bei den psychotischen Patienten, eine annähernde Normalverteilung mit diskreter Linksverschiebung (Skewness 0,95). Von den Kontrollpersonen waren 83% (n= 357) männlichen Geschlechts und 17% (n= 73) weiblichen Geschlechts.

Alle Patienten waren mit einer Psychose akut in die Kliniken aufgenommene Patienten, die einer medikamentösen Behandlung bedurften. Die Diagnose wurde anhand des ICD-10 gestellt (F20.0, n=468, F20.1, n=23, F20.2= 43, F20.5= 38, F22.0= 7, F23.0= 13, F23.2= 12, F25.0= 78, F25.1= 31, F25.2= 19, F31.1=10, F31.2= 8). Das Geschlecht der Patienten, das Alter zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes, die Länge des Krankenhausaufenthaltes, die Familienanamnese

bezüglich psychiatrischer Krankheiten und der Erfolg der Behandlung wurden dokumentiert. Des Weiteren wurden dokumentiert, ob es sich um eine Ersterkrankung handelte, das Erstmanifestationsalter, die Anzahl der Rezidive, die Raucheranamnese und das aktuelle Therapieschema.

Als typische Neuroleptika wurden Benperidol, Bromperidol, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Clopenthixol, Flupenthixol, Flupenthixoldecanoat, Fluphenazin, Fluphenazindecanoat, Fluspirilen, Haloperidol, Haloperidoldecanoat, Levomepromazin, Melperon, Perazin, Perphenazin, Perphenazinenantat, Pimozid, Pipamperon, Promethazin, Prothipendyl, Thioridazin, Zuclopenthixol, Zuclopenthixolacetat und Zuclopenthixoldecanoat und als atypische Neuroleptika Clozapin, Risperidon, Olanzapin, Sulpirid und Zotepin therapeutisch eingesetzt.

3.1.2 Untersuchungen auf das Therapieansprechen

Der Behandlungserfolg während des stationären Aufenthaltes wurde in den Kategorien Vollremission (n= 137), Teilremission (n= 423) oder kein Erfolg/ chronischer Verlauf (n=100) durch den verantwortlichen Stationsarzt, der bezüglich des Genotyps des Patienten geblindet war, erfasst. Dies erfolgte am Ende des Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen.

Außerdem wurde bei vielen Patienten an drei festgelegten Untersuchungszeitpunkten (entsprechend den Untersuchungszeitpunkten der Erhebungen der Nebenwirkungen, s.u.) das Ansprechen auf die antipsychotische Therapie anhand der positiven und negativen Symptomskala (PANSS – Positive and Negative Syndrome scale; Kay, 1987) dokumentiert. Patienten, die nicht in der Lage waren, an den Befragungen teilzunehmen oder bereits entlassen waren, wurden an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten nicht erfasst. Mittels des Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte ich dadurch verursachte systematische Fehler ausschließen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Genotypverteilungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

3.1.3 Untersuchungen zu den Nebenwirkungen

Die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen der Neuroleptikatherapie wurden anhand der Extrapyramidalen Symptomskala (Simpson-Angus-Scale - SAS) dokumentiert (Simpson, 1970). Die Erhebungen der Nebenwirkungen wurde an drei festgelegten Untersuchungszeitpunkten durchgeführt: am Tag 3 (2-4) nach stationärer Aufnahme, am Tag 14 (12-16) und am Tag 28 (26-30). Patienten, die nicht in der Lage waren, an den Befragungen teilzunehmen oder bereits entlassen waren, wurden an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten nicht erfasst. Von allen erfassten Patienten mit Psychosen (765 Patienten) wurden bei 652

Patienten die Nebenwirkungen anhand der SAS beurteilt. Zum Untersuchungszeitpunkt 1 waren es 652, zum Untersuchungszeitpunkt 2 564 und zum Untersuchungszeitpunkt 3 450. Systematische Fehler durch die Patienten, die nicht an allen Untersuchungszeitpunkten teilnehmen konnten, wurden durch einen statistischen Vergleich der Allelverteilung der 5HT_{2A}-Rezeptorgenpolymorphismen in der Gruppe der vollständig erfassten Patienten mit der Gruppe der unvollständig erfassten Patienten ausgeschlossen. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede. Es konnten also auch die Patienten in die statistische Analyse eingeschlossen werden, die nicht an allen drei Untersuchungszeitpunkten teilnehmen konnten.

Das Körpergewicht der Patienten wurde zu den drei Untersuchungszeitpunkten gemessen.

Die Befragungen der Patienten zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten wurden von Assistenzärzten der psychiatrischen Abteilungen durchgeführt, teilweise waren diese bereits Fachärzte für Psychiatrie. Sie waren über die Genotypen der Patienten nicht informiert. In regelmäßigen monatlichen Treffen der beteiligten Ärzte wurde die Verlässlichkeit der Befragungen und Untersuchungen aufrecht gehalten (Kaiser, 2002). Die gestellten Diagnosen wurden jeweils durch die zuständigen Oberärzte und Chefärzte kontrolliert. Auch die Laboranten, die die Genotypen untersuchten, waren über die klinischen Daten der Patienten nicht informiert.

Die Patienten und Kontrollpersonen wurden über die Studie ausführlich aufgeklärt und gaben ausnahmslos ihr Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité (Universitätsklinikum der Humboldt Universität zu Berlin) geprüft und befürwortet (Kaiser, 2002).

3.2 Genotypisierung der Serotonin-Rezeptorvarianten

3.2.1 Chemikalien und Geräte

Die Genotypisierung der Serotoninrezeptoren erfolgte mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit anschließendem Restriktionsenzymverdau (RFLP). Die Verfahren werden im Einzelnen in den folgenden Abschnitten ausführlich erklärt. Zunächst sind die dafür benötigten Chemikalien und Geräte, nach Arbeitsschritten gruppiert, gelistet.

DNS-Isolierung

10 x Ery-Lyse-Puffer	1,15 M Ammoniumchlorid; 0,1 M Kaliumhydrogencarbonat; 1 mM Natrium-EDTA; Klinische Pharmakologie, Charité, Berlin, Deutschland
----------------------	--

Nuclei-Lyse-Puffer	Nuclei Acid Purification Grade Lösung Nr. 9; Applied Biosystem, Foster City, USA
Proteinase K	1,5 mg auf 100 µl doppelt destilliertes Wasser
Phenol/ Chloroform	Nuclei Acid Purification Grade Lösung Nr. 8; Applied Biosystem, Foster City, USA
Chloroform	Chloroform Isoamylalkohol 96:4
Ethanol	96% (und Verdünnungen daraus) Baker Grade; J.T. Baker, Griesheim, Deutschland
Natriumacetat	3 M, pH 6 ; zur Analyse; Merck, Darmstadt, Deutschland
TE-Puffer	10 mM Tris-HCl; pH 7,5; 1 mM EDTA; Klinische Pharmakologie, Charité, Berlin, Deutschland
Wasser	steriles Deioniat; Klinische Pharmakologie, Charité, Berlin, Deutschland
Röhrchen	50 ml, Falcon TM; VWR International, Inc., West Chester, USA
Zentrifuge	5415 C; Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Über-Kopf-Schüttler	Reax 2; Heidolph, Schwabach, Deutschland
Thermoblock	5436; Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Puffer	Tris-HCl; 100 mM; pH 8,3; Klinische Pharmakologie, Charité, Berlin, Deutschland
dNTP	1 mM dATP; 1 mM dCTP; 1 mM dGTP; 1 mM dTTP bei neutralem pH; Boehringer, Ingelheim am Rhein, Deutschland
Magnesium-Lösung	25 mM; Perkin Elmer, Waltham, USA
Kaliumchlorid	200 mM; Perkin Elmer, Waltham, USA
Taq-Polymerase	AmpliTaq DNA Polymerase ; 250 U ; 5 U/µl; Perkin Elmer, Waltham, USA
Primer	10 pMol/µl; TIB Molbiol, Berlin, Deutschland; Sequenz Tab. 3
Wasser	steriles Deioniat; Klinische Pharmakologie, Charité, Berlin, Deutschland
PCR-System	Gene Amp PCR System 9600 und 9700; Perkin Elmer, Waltham, USA
PCR-Gefäße	0,2 ml PCR-Gefäße; Biozym, Hessisch Oldendorf, Deutschland
Reaktionsgefäße	0,5 ml; 1 ml; autoklaviert; Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Pipetten	2-20 µl; 10-100 µl; 200-1000 µl; Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipettenspitzen	autoklaviert; Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Tischzentrifuge	Mini Centrifuge C-1200; Labnet International Inc., Woodbridge, USA
Tischschüttelgerät	VF2; Janke & Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen, Deutschland

Verdau

Msp I	5000 units; New England Biolabs, Beverly, USA
BstN I	10000 units, 10000 U/ml; New England Biolabs, Beverly, USA
Sau96 I	5000 units, 10000 U/ml; New England Biolabs, Beverly, USA
Bbv I	750 units, 2000 U/ml; New England Biolabs, Beverly, USA
Puffer	NEBuffer2: 50mM NaCl, 10mM Tris-HCl, 10mM MgCl ₂ , 1mM DTT, pH 7,9 NEBuffer4: 50mM KCl, 20mM Tris-Acetat, 10mM Mg-Acetat, 1mM DTT, pH 7,9; beide New England Biolabs, Beverly, USA
Wasser	steriles Deioniat, Klinische Pharmakologie, Charité, Berlin, Deutschland
Brutschrank	OV3; Biometra, Göttingen, Deutschland

Elektrophorese/ Ergebnisdarstellung

Agarose	3:1 NuSieve; FMC-Bioproducts, Philadelphia, USA
TBE-Puffer	1 x konz.: 0,9 M Tris-HCl; 0,9 M Borsäure; 25,0 mM EDTA; Klinische Pharmakologie, Charité, Berlin, Deutschland
Ethidiumbromid	10 mg/ml; Boehringer, Ingelheim am Rhein, Deutschland
Probenpuffer	Bromphenolblau 25 mM, Ficoll 15%; Klinische Pharmakologie, Charité, Berlin, Deutschland
DNS Längenstandards	100 bp-Leiter; Marker V; Marker VI; jeweils verdünnt 1:10; MBI Fermentas, Vilnius, Litauen
Mikrowellenherd	Dimension 4; Panasonic, Kadoma, Japan
Magnetrührer	RCT basic; Jankel & Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen, Deutschland
Elektrophoresekammer	GNA 200; Pharmacia, Uppsala, Schweden
Gelschlitten	Pharmacia, Uppsala, Schweden
Gelkämme	Pharmacia, Uppsala, Schweden
Spannungsquelle	Electrophoresis Power Supply 600; Pharmacia, Uppsala, Schweden

Digital-Geldokumentationssystem	Eagle-Eye II; Stratagene, USA
UV-Visualisierung	Transilluminator 2040 EV; Stratagene, USA
Druckpapier	Mitsubishi, Japan

3.2.2 DNS-Gewinnung

Es wurde von den Probanden 10 ml venöses, EDTA-antikoaguliertes Blut abgenommen. Die Leukozyten wurden isoliert und die DNS aus den isolierten Leukozyten gewonnen.

Die genomische DNS wurde nach dem standardisierten Phenol-Chloroform Extraktions Verfahren von Sambrook (Boose, 1989) extrahiert. Die extrahierte DNS wurde im Gefrierschrank bei -23°C aufbewahrt.

Leukozytenisolierung aus EDTA-antikoaguliertem Blut

Das Blut aus den Entnahmeröhrchen wurde in 50 ml Röhrchen überführt. Es wurde mit der dreifachen Menge 1x Ery-Lysis-Puffer versetzt und gut gemischt. Die Ansätze wurden für 15-30 min auf Eis gestellt und von Zeit zu Zeit gemischt. Das Blut war dann vollständig hämolysiert. Der Ansatz wurde 10 min bei 2000 Upm zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und verworfen. Das Sediment wurde in 2-4 ml 1x Ery-Lysis-Puffer resuspendiert, auf Eis gestellt und wie oben zentrifugiert. Der letzte Schritt wurde wiederholt.

Die so gewonnenen Zellen konnten entweder sofort weiterverarbeitet werden oder bei -80°C dauerhaft oder für eine Nacht bei -20°C eingefroren werden. Falls sie über längere Zeit eingefroren wurden, wurden sie in TE-Puffer aufgenommen.

DNS-Isolierung aus Leukozyten

Das Leukozytensediment wurde in 15 ml Röhrchen überführt und 2 ml Nuclei-Lysis-Puffer sowie 1,5 mg Proteinase K in 100 μl H_2O dazugegeben. Der Ansatz wurde bei 60°C im Brutschrank leicht schräg liegend für drei Stunden geschüttelt. Nach dem Proteinase K-Verdau waren Flocken zu erkennen.

Pro Probe wurden 1,5 ml eines Chloroform-Phenol Gemisches (96:4) zugegeben und 2 Stunden mit dem Über-Kopf-Schüttler geschüttelt. Anschließend wurde bei 2000 Upm und Raumtemperatur für 5 min zentrifugiert. Dabei wurden zwei Phasen getrennt. Die untere, organische Phase wurde verworfen. Die obere, wässrige Phase enthielt die DNS. Sie wurde in ein neues, steriles 15 ml Falcon-Röhrchen überführt, wobei keine oder nur geringste Mengen an Interphase mitgeführt wurden. Je Ansatz wurden 1,5 ml Chloroform-Isoamylalkohol (24:1)

zugegeben und die Proben eine halbe Stunde in den Über-Kopf-Schüttler gestellt. Es folgte ein Zentrifugationsschritt bei 2000 Upm und Raumtemperatur für 5 min. Die Ausfällung der DNS erfolgte durch die Zugabe von 6 ml 95%igem Ethanol und 100 µl 3 M Natriumacetat. Der Ansatz wurde kurz geschüttelt.

Es wurde 10 min bei 3000 Upm und Raumtemperatur zentrifugiert, wobei sich die ausgefällte DNS deutlich am Boden absetzte. Der Überstand wurde vorsichtig abgegossen. Die extrahierte DNS wurde durch Zugabe von 3 ml 70%igem Ethanol mehrmals gewaschen und zwischen den Waschvorgängen jeweils über 10 min bei 5000 Upm zentrifugiert. Der Überstand wurde vorsichtig dekantiert und das DNS-Sediment getrocknet (5-10 min). Die DNS wurde in 750 µl 1x TE-Puffer aufgenommen und über Nacht bei 55°C im Schüttelblock gelöst. Nach Abschluss der Extraktion wurde die DNS in sterile, markierte Eppendorf Gefäße pipettiert und bei 4°C aufbewahrt.

3.2.3 DNS-Vervielfältigung

Um die DNS-Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptors zu vervielfältigen, wurde die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nach der leicht modifizierten Methode von Erdmann (Erdmann, 1996) angewandt mit anschließendem Restriktionsverdau (RFLP – Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus). In der Arbeitsgruppe von Dr. Rolf Kaiser wurden u.a. folgende Genpolymorphismen des HTR_{2A} untersucht:

- 102T/C
- His452Tyr
- Thr25Asn
- 516C/T

Die Genotypisierung der vier Polymorphismen wurde durch den Doktoranden der vorliegenden Arbeit durchgeführt.

Mit der PCR lassen sich gezielt DNS-Abschnitte, die von zwei bekannten Gensequenzen eingerahmt werden, vervielfältigen. Die doppelsträngige DNS wurde dazu in einem Denaturierungsschritt durch Hitze (94°C) in Einzelstränge gespalten. An diese Einzelstränge konnten nun zu den bekannten Gensequenzen komplementäre Oligonucleotide (Primer) anlagern. Dies geschah bei einer niedrigeren Temperatur (58°C). Anschließend wurde die Temperatur wieder erhöht (72°C), so dass die DNS-Polymerase in Gegenwart von Desoxynucleosidtriphosphaten (dNTPs) die Primer entlang der einzelsträngigen, denaturierten

DNS-Matrize verlängerte. Auf diese Weise wurden DNS-Stränge synthetisiert, deren Sequenz komplementär zu der Matrize war. Diese Schritte wurden 25-35 Mal wiederholt, so dass eine zur Auswertung genügend große Zahl an DNS-Kopien vorlag.

Primer

Es wurde nach Primern gesucht, die die entsprechenden Genabschnitte der Polymorphismen einschließen (Tab. 3).

Polymorphismen 102T/C, Thr25Asn	
Primerpaar	5-HT _{2A} -1F (TIB Molbiol) 5-HT _{2A} -1R
Primersequenz	5'-TCAAGGTGAATGGTGAGCAG-3' (5-HT _{2A} -1F) 3'-GGCACCCCTCACAGGAAAG-5' (5-HT _{2A} -1R)
Nukleotidposition der Polymorphismen	+102 (102T/C; Exon 1) +74 (Thr25Asn; Exon 1)
Nukleotidposition des Primers	-76→-57 (5-HT _{2A} -1F) 181→163 (5-HT _{2A} -1R)
PCR-Produkt (bp)	257
Polymorphismus 516C/T	
Primerpaar	5-HT _{2A} -4F (TIB Molbiol) 5-HT _{2A} -4R
Primersequenz	5'-GGATAGGGATCCATGTGCTC-3' (5-HT _{2A} -4F) 3'-TGTGGTGGATGGGATTCTG-5' (5-HT _{2A} -4R)
Nukleotidposition des Polymorphismus	+516 (Exon 2)
Nukleotidposition des Primers	-65→-46 (5-HT _{2A} -4F) 550→532 (5-HT _{2A} -4R)
PCR-Produkt (bp)	203
Polymorphismus His452Tyr	
Primerpaar	5-HT _{2A} -11F (TIB Molbiol) 5-HT _{2A} -11R
Primersequenz	5'-CAAAGCAAGATGCCAAGACA-3' (5-HT _{2A} -11F) 3'-GGCATAACAGATATGATCGTTGG-5' (5-HT _{2A} -11R)
Nukleotidposition des Polymorphismus	+1354 (Exon 3)
Nukleotidposition des Primers	1295→1314 (5-HT _{2A} -11F) 125→104 (5-HT _{2A} -11R)
PCR-Produkt (bp)	248

Tab. 3: Primer für die PCR-Reaktionen der 102T/C und Thr25Asn-Polymorphismen (oben), des 516C/T-Polymorphismus (Mitte) und des His452Tyr-Polymorphismus (unten) des menschlichen 5HT_{2A}-Rezeptors

PCR-Reaktionsbedingungen

Die Primer wurden zusammen mit den Nukleinsäuren (dNTP), mit Magnesium und Kalium, mit einer Pufferlösung (Tris-HCl), mit der Polymerase (Taq-Polymerase) sowie mit der DNS in einem in der Tabelle 4 dargestellten Mengenverhältnis in PCR-Gefäße pipettiert. Die Taq-

Polymerase wurde als letztes zugegeben und alle Arbeitsschritte wurden auf Eis durchgeführt, damit der Aktivitätsverlust der Taq-Polymerase durch Erwärmung möglichst gering blieb.

Das Reaktionsvolumen pro Proband betrug 25 µl. Um den Pipettierfehler bei den geringen zu pipettierenden Volumina gering zu halten und aus Gründen der Zeitersparnis, wurden die Reaktionsansätze mehrerer Probanden (bis zu 96) ohne die DNS in ein 500 µl Reaktionsgefäß pipettiert und das Reaktionsgemisch dann auf die PCR-Gefäße verteilt. Die DNS wurde danach den PCR-Gefäßen zugegeben. Die Reaktionslösungen wurden nach jedem Schritt auf dem Tischschüttelgerät gemischt und mit der Tischzentrifuge zentrifugiert.

	102 T/C	Thr25Asn	516 C/T	His452Tyr
DNS	25,0 ng	25,0 ng	25,0 ng	25,0 ng
dNTP	0,14 mM	0,14 mM	0,14 mM	0,14 mM
Primer 5'-3'	0,2 µM	0,2 µM	0,2 µM	0,2 µM
Primer 3'-5'	0,2 µM	0,2 µM	0,2 µM	0,2 µM
MgCl ₂	1,0 mM	1,0 mM	2,0 mM	1,5 mM
KCl	50,0 mM	50,0 mM	50,0 mM	50,0 mM
Tris-HCl, pH 8,3, 100mM	10,0 mM	10,0 mM	10,0 mM	10,0 mM
Taq-Polymerase	0,8 U	0,8 U	0,8 U	0,8 U

	102 T/C	Thr25Asn	516 C/T	His452Tyr
DNS	1,0 µl	1,0 µl	1,0 µl	1,0 µl
dNTP	1,75 µl	1,75 µl	1,75 µl	1,75 µl
Primer 5'-3'	0,5 µl	0,5 µl	0,5 µl	0,5 µl
Primer 3'-5'	0,5 µl	0,5 µl	0,5 µl	0,5 µl
MgCl ₂ , 25mM	1,0 µl	1,0 µl	2,0 µl	1,5 µl
KCl, 200mM	6,25 µl	6,25 µl	6,25 µl	6,25 µl
Tris-HCl, pH 8,3, 100mM	2,5 µl	2,5 µl	2,5 µl	2,5 µl
Taq-Polymerase	0,15 µl	0,15 µl	0,15 µl	0,15 µl
H ₂ O dest.	11,35 µl	11,35 µl	10,35 µl	10,85 µl

Tab. 4: PCR-Reaktionsbedingungen der Polymorphismen 102T/C, Thr25Asn, 516C/T und His452Tyr des menschlichen 5HT_{2A}-Rezeptors (oben), Mengenangaben pro Proband bei einem Reaktionsvolumen von 25 µl (unten).

Zyklereinstellungen

In Zyklen der Firma Perkin Elmer wurde die PCR durchgeführt. Die Zyklereinstellungen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Polymor- phis- mus	Denaturie- rungs- temp.	Dauer	Zyklus						Lage- rung		
			Temp.	Dauer	Temp.	Dauer	Temp.	Dauer		Anzahl der Zyklen	
102T/C	94°C	5min	94°C	30 s	58°C	30 s	72°C	1 min	35	72°C, 8 min	4°C
Thr25Asn	94°C	5min	94°C	30 s	58°C	30 s	72°C	1 min	35	72°C, 8 min	4°C
516C/T	-	-	94°C	20 s	58°C	20 s	72°C	20 s	35	72°C, 8 min	4°C
His452Tyr	-	-	94°C	20 s	58°C	20 s	72°C	20 s	35	72°C, 8 min	4°C

Tab. 5: Zyklereinstellungen für die PCR der Polymorphismen 102T/C, Thr25Asn, 516C/T und His452Tyr des menschlichen 5HT_{2A}-Rezeptors

3.2.4 Restriktionsanalyse

Um in den PCR-Produkten einen Polymorphismus nachzuweisen, wurden Restriktionsenzyme benutzt, die die DNS an einer spezifischen Stelle schneiden. Die Enzyme mussten so ausgewählt werden, dass die Schneidestelle mit dem Ort des Polymorphismus übereinstimmte. So wurden die PCR-Produkte entweder in zwei kleine Stränge geschnitten oder blieben als ein längerer Strang erhalten, je nachdem, ob die Mutation vorlag oder nicht.

Die Enzyme haben bei unterschiedlichen Temperaturen ihr Reaktionsoptimum. Die optimale Temperatur sollte jeweils für die Inkubationszeit von 16 h eingehalten werden (Verdau).

Durchführung der Restriktionsanalyse

Zu den PCR-Produkten wurden jeweils 1 U Restriktionsenzyme (Restriktionsendonukleasen), sowie einmal konzentrierter NEBuffer 2 bzw. 4 und BSA (nur bei dem Enzym *Bst*N I) gegeben (Tab. 7) und diese Gemische bei 37°C bzw. 60°C für 16 Stunden bebrütet. Auch hierbei wurde auf Eis gearbeitet, um den Aktivitätsverlust der Enzyme gering zu halten und es wurden nach den einzelnen Arbeitsschritten die Reaktionslösungen mit dem Handschüttelgerät gemischt und wieder mit der Tischzentrifuge zentrifugiert.

Beispielhaft ist im Folgenden der Restriktionsenzymverdau durch das Restriktionsenzym *Msp* I für den Polymorphismus 102T/C dargestellt:

Die in den vorangegangenen Schritten vervielfältigten DNS Teilstücke hatten im Bereich der Nukleotidposition 102 abhängig von dem Vorliegen der Mutation eine durch ein Nukleotid veränderte Gensequenz (Tab. 6).

102TT	102TC	102CC
5'- ... TCT ...- 3'	5'- ... TCT ...- 3'	5'-...TCC...- 3'
3'- ... TCT ...- 5'	3'- ... CCT ...- 5'	3'-...CCT...-5'

Tab. 6: Gensequenzen der drei möglichen Varianten des 5HT_{2A}-Rezeptorgens im Bereich der Nukleotidposition 102

Das Enzym *Msp*I schnitt die DNS in der Sequenz



Es wurde also das Allel 102C geschnitten, das Allel 102T nicht. Der Restriktionsenzymverdau der DNS von 102TT Trägern (homozygot) produzierte also ungeschnittene Nukleotidfragmente einer Größe (in der Elektrophorese eine Bande), der von 102CC Trägern (homozygot) produzierte geschnittene Nukleotidfragmente zweier Größen (in der Elektrophorese zwei Banden) und der Restriktionsenzymverdau der DNS der 102TC Träger (heterozygot) produzierte

geschnittene und ungeschnittene Nukleotidfragmente (T-Allel ungeschnitten, C-Allel geschnitten, entsprechen drei Banden in der Elektrophorese)

Polymorphismus	Basenänderung	Restriktionsenzym (Menge)	Puffer (Konz.)	Inkubations-temp., Dauer	Allel	Schneideprodukte (bp)
102T/C	T → C	<i>Msp</i> I (1U)	NEBuffer2 (1x)	37°C, 16h	102T 102C	257 (ungeschnitten) 177+80
Thr25Asn	C → A	<i>Bst</i> NI (1U)	NEBuffer2 (1x) + 100µg/ml BSA	60°C, 16h	Thr25 Asn25	149+108 257 (ungeschnitten)
516C/T	C → T	<i>Sau</i> 96 I (1U)	NEBuffer4 (1x)	37°C, 16h	516C 516T	169+34 203 (ungeschnitten)
His452Tyr	C → T	<i>Bbv</i> I (1U)	NEBuffer2 (1x)	37°C, 16h	His452 Tyr452	180+68 248 (ungeschnitten)

Tab. 7: Restriktionsenzyme und deren Charakteristika für den Verdau der Polymorphismen 102T/C, Thr25Asn, 516C/T und His452Tyr des menschlichen 5HT_{2A}-Rezeptors

3.2.5 Ergebnisdarstellung

Zur Darstellung der PCR-Produkte wurde eine Gelelektrophorese durchgeführt. Die Methode basierte darauf, dass die elektrophoretische Beweglichkeit eines Moleküls in der Gelmatrix von dessen Größe, Ladung und Form abhing, wobei mich besonders die Größe interessierte, da Ladung und Form zwischen den PCR-Produkten nicht differierten. Je größer ein Molekül war, desto geringer war seine Beweglichkeit und desto langsamer war seine Laufgeschwindigkeit. Geschnittene PCR-Produkte liefen also zum einen im Gel weiter und erzeugten zum anderen zwei Banden im Gel. Auch die Konzentration der Agarose im Gel beeinflusste die Laufgeschwindigkeit und Laufstrecke der PCR-Produkte: In einem höherprozentigen Gel war die Laufgeschwindigkeit und -strecke geringer als in einem niedrigprozentigen Gel. Als optimale Konzentration hatte sich das 2%ige Agarosegel gezeigt.

Um die Banden einer bestimmten Basenpaarlänge zuzuordnen, wurden Marker eingesetzt, die eine bestimmte Anzahl an Nukleotiden bekannter Basenpaarlänge enthielten. Vergleich man die Laufstrecke der PCR-Produkte-Banden mit der Laufstrecke der Marker-Banden, konnte man die Größe der PCR-Produkte abschätzen (siehe Abb. 3).

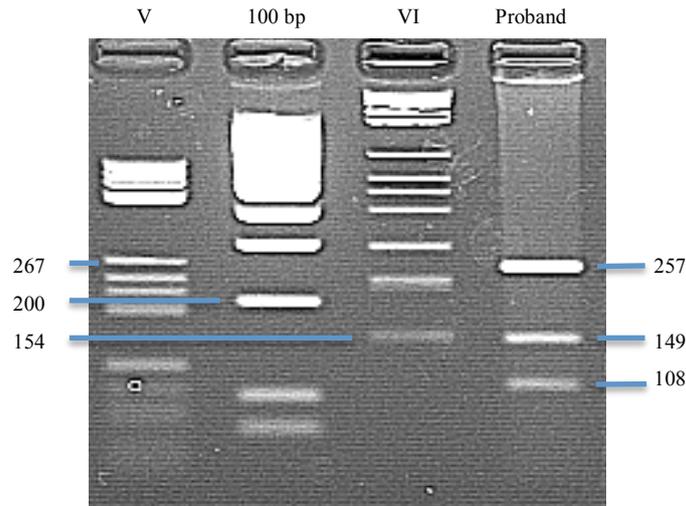


Abb. 3: Verschiedene Marker (V, 100bp, VI) zur sicheren Abschätzung der Größe der amplifizierten Basenpaare (hier Thr25Asn Polymorphismus, heterozygot mit Nachweis von drei Banden). Angabe der Größe der Banden in Basenpaare (bp).

Herstellung des 2%igen Agarosegels

5g Agarosepulver wurden in 250 ml TBE (1x konz.) gegeben. Das Gemisch wurde in der Mikrowelle so lange vorsichtig gekocht, bis das gesamte Agarosepulver aufgelöst war. Auf einem Magnetrührgerät wurde das noch flüssige Gel gerührt, bis es nur noch handwarm war, dann mit 25 µl Ethidiumbromid versetzt und in die vorbereiteten Elektrophoreseschlitten gegossen. In einem Abstand von jeweils ca. 5 cm wurden mit Elektrophoresekämmen 35 µl fassende Taschen in dem Gel erzeugt. Nach ca. 10 min war das Gel soweit verfestigt, dass die Kämmen entfernt werden konnten.

Gelelektrophorese

Die verdauten PCR-Produkte (25 µl) wurden mit jeweils 10 µl Probenpuffer versetzt und in die Taschen des 2%igen Agarosegels pipettiert. Mit dem Probenpuffer wurden die Reaktionslösungen blau angefärbt, um so auch während der Elektrophorese die Laufstrecke beurteilen zu können.

Zur Identifizierung der Bruchstückgröße wurden in jede Taschenreihe 7 µl eines Standards mit bekannter Basenpaarlänge (Marker V, VI, 100 bp) pipettiert. Das Agarosegel lag in einer Elektrophoresewanne, die mit TBE und Ethidiumbromid gefüllt war (2,0 l des 1xTBE-Puffers + 200 µl Ethidiumbromid). Es wurde für ca. 45 min eine Gleichspannung von 120 V angelegt.

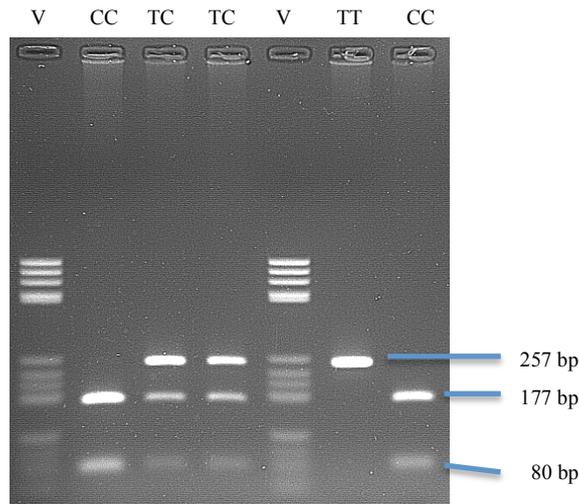


Abb. 4: Nachweis des 102T/C-Polymorphismus durch PCR-RFLP mit *Msp* I. Gegen den Marker V (1. und 5. Tasche) sind Proben von fünf Probanden aufgetragen: 2 homozygot für 102CC (beide Allele wurden geschnitten, entsprechend Nachweis von 2 Banden bei 177 und 80 bp), 2 heterozygot für TC (ein Allel wurde geschnitten, ein Allel nicht, entsprechend Nachweis von 3 Banden bei 257, 177 und 80 bp) und 1 homozygot für TT (beide Allele wurden nicht geschnitten, entsprechend Nachweis einer Bande von 257 bp)

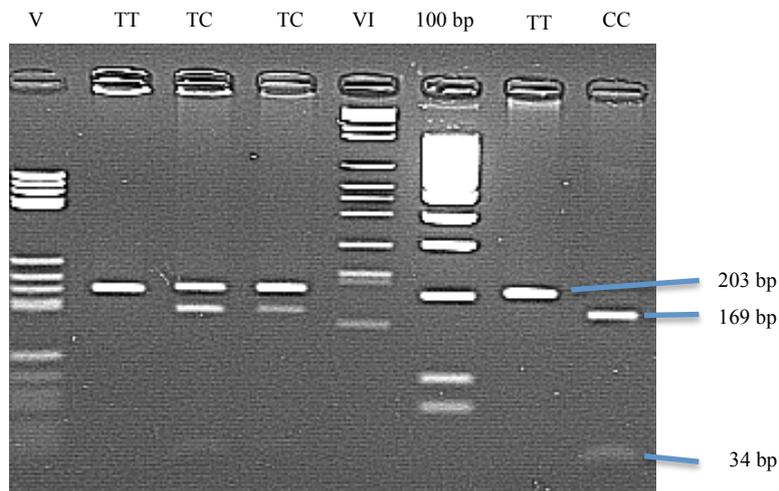


Abb. 5: Nachweis des 516CT Polymorphismus durch PCR-RFLP mit *Sau*96 I. In Tasche 7 Proband mit Genotyp 516TT (beide Allele ungeschnitten, entsprechend Nachweis einer Bande von 203 bp), in Tasche 8 Proband mit Genotyp 516CC (beide Allele wurden geschnitten, entsprechen Nachweis von zwei Banden von 169 und 34 bp), in Taschen 3 und 4 Probanden mit dem Genotyp 516TC (Nachweis von drei Banden von 203, 169 und 34 bp). In den Taschen 1, 5 und 6 die Marker V, VI und 100 bp.

Zur Sichtbarmachung der Elektrophoresebanden wurde das Agarosegel aus der Elektrophoresekammer genommen und in das Eagle Eye II gelegt, das mit einem UV-Transiluminator ausgestattet war. Unter UV-Lichtbestrahlung mit einer an einen PC angeschlossenen Spiegelreflexkamera wurde ein digitales Bild der entsprechend ihrer Länge aufgetrennten DNS-Fragmente aufgenommen (Programm Eagle Eye II von Stratagene), mit einem Photoprinter ausgedruckt und dem Versuchsprotokoll beigelegt. In den Abbildungen 4-7 sind für jeden untersuchten Polymorphismus beispielhaft die Bilder der Gelelektrophorese dargestellt.

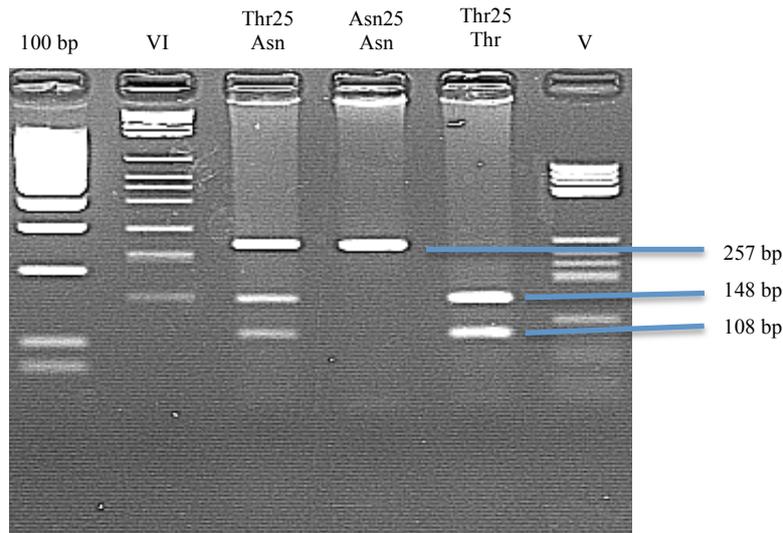


Abb. 6: Nachweis des Thr25Asn Polymorphismus durch PCR-RFLP mit *Bst*NI. In der Tasche 3 Nachweis von drei Banden (257, 148 und 108 bp) eines Probanden mit dem Genotyp Thr25Asn. In der Tasche 4 Nachweis von einer Bande (257 bp) eines Probanden mit dem Genotyp Asn25Asn, in der Tasche 5 Nachweis von zwei Banden (148 und 108 bp) eines Probanden mit dem Genotyp Thr25Thr. In den Taschen 1, 2 und 6 die Marker 100 bp, VI und V

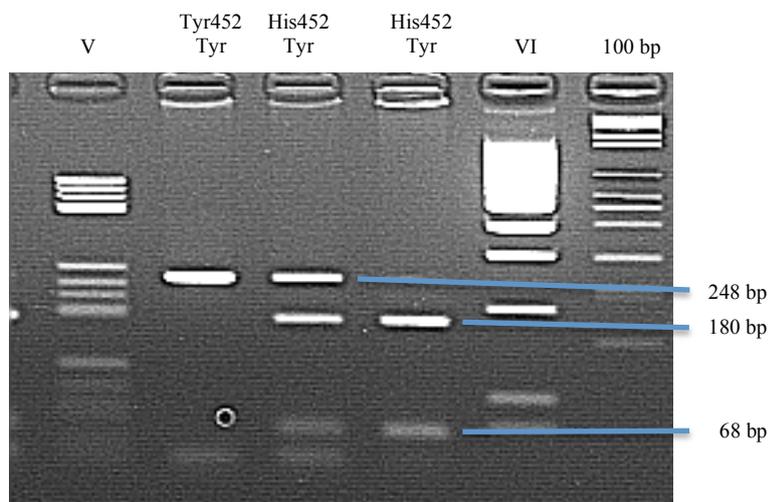


Abb. 7: Nachweis des His452Tyr Polymorphismus durch PCR-RFLP mit *Bbv*I. In der Tasche 2 Nachweis einer Bande (248 bp) eines Probanden mit dem Genotyp Tyr452Tyr, in der Tasche 3 Nachweis von drei Banden (248, 180 und 68 bp) eines Probanden mit dem Genotyp His452Tyr, in der Tasche 4 Nachweis von zwei Banden (180 und 68 bp) eines Probanden mit dem Genotyp His452Tyr. In den Taschen 1, 5 und 6 die Marker V, VI und 100 bp.

Die PCR-RFLP Analysen wurden bei unklaren Befunden mehrfach wiederholt, so dass letztlich immer eine klare Zuordnung der Probanden zu einem bestimmten Genotyp möglich war.

3.3 Statistische Analysen

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS, Version 19, sowie mit dem Programm Sigma Stat, Version 3.5.

Mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde überprüft, ob die Allelverteilung der einzelnen Polymorphismen des 5-HT_{2A}-Rezeptorgens innerhalb der Gruppe der Patienten mit Psychosen sowie innerhalb der einzelnen fünf Psychosegruppen der Verteilung nach dem Hardy Weinberg

Gesetz entspricht. Bei sehr geringen Fallhäufigkeiten (< 5) wurde ergänzend der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Die Signifikanzgrenze wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die Vergleiche auf Gleichheit zwischen den HTR_{2A} Genotypen mit dem Erstmanifestationsalter sowie mit der Rezidivhäufigkeit wurde mit der Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis (für mehrere unabhängige Untergruppen) und für zwei unabhängige Untergruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Die PANSS Skala, die eigentlich einer ordinalen Skala entspricht, umfasst eine große Anzahl von Punkten (112), so dass diese zur statistischen Auswertung auch als metrische Skala betrachtet werden kann. Die Varianzanalyse führte ich mit dem Allgemein Linearen Modell (univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung, Messwiederholungsfaktor PANSS Punkte zu den drei Untersuchungszeitpunkten) durch. Mittels des Mauchly Tests auf Sphärizität wurden die Voraussetzungen für die Verwendung der univariaten Ergebnisse getestet (nämlich, dass die Varianzen aller Variablen für einen Effekt gleich sind und dass die Kovarianzen gleich 0 sind). Konnte die Sphärizität nicht bestätigt werden, wurde eine Adjustierung der p-Werte (durch Adjustierung der Zähler- und Nennerfreiheitsgrade) durchgeführt (Greenhouse-Geisser). Die im Allgemein Linearen Modell verglichenen Gruppen wurden mit dem Levene Test auf eine Gleichheit der Varianzen (Homogenität) überprüft. Eine Homogenität lag vor, wenn im Levene Test eine Signifikanz von $p > 0,2$ bestand. Konnte bei einer Signifikanz von $p < 0,2$ eine Gleichheit der Varianzen der miteinander verglichenen Gruppen nicht nachgewiesen werden, setzte ich die Signifikanzgrenze der Hypothesenprüfung von $p = 0,05$ auf $p = 0,01$ herab. Da in den univariaten Varianzanalysen die Gruppengröße der zu vergleichenden Gruppen gleich sein muss, wurden in dieser statistischen Auswertung nur Patienten betrachtet, die an allen drei Untersuchungszeitpunkten anwesend waren, so dass sich die Anzahl der betrachteten Patienten reduzierte. Deswegen führte ich zum Vergleich den nicht parametrischen Kruskal Wallis Test für mehr als zwei unabhängige Stichproben oder den Mann Whitney U Test für zwei unabhängige Stichproben durch. Die Rangsummentests haben zwar eine geringere statistische Power als die uni- oder multivariaten Varianzanalysen, dafür sind hier weniger Voraussetzungen notwendig: Die Verteilung der Zielgröße muss nicht normalverteilt sein und die Gruppengrößen der zu vergleichenden Gruppen können unterschiedlich groß sein. Die Ergebnisse der nicht parametrischen Tests unterschieden sich nicht von denen der univariaten Varianzanalyse, so dass diese Ergebnisse in dieser Arbeit nicht dargestellt wurden.

Zum Vergleichen meiner Ergebnisse mit denen früherer Studien unterteilte ich die Patienten anhand der Verbesserungen der PANSS Punkte in die Kategorien gute und schlechte Responder (Dichotomisierung). Die Mehrzahl der zu dieser Fragestellung publizierten Studien benutzte

dichotomisierte Daten zum Therapieansprechen (Arranz, 1995; Masellis, 1996; Arranz, 1996; Malhotra, 1996; Nimgaonkar, 1996; Masellis, 1998; Arranz, 1998; Arranz, 2000; Hamdani, 2005; Kim, 2008). Durch die Dichotomisierung verschlechterte sich allerdings die statistische Power, da vorhandene Informationen nicht genutzt wurden. Alle Patienten, die die PANSS Punkte der jeweiligen Kategorien (general, positiv, negativ) um mehr Punkte als den Mittelwert besserten, wurden in die Gruppe „gute Responder“ eingeschlossen. Alle Patienten, die die PANSS Punkte um weniger als den Mittelwert besserten, bildeten die Gruppe „schlechte Responder“. Für die Kategorie PANSS General (Mittelwert PANSS General Veränderung U3-U1= -10,05) bedeutet dies, dass Patienten, die eine PANSS General Punkte Reduktion um 10 oder mehr aufwiesen als gute Responder klassifiziert wurden und Patienten, die weniger als 10 Punkte Verbesserung zeigten, die Gruppe schlechte Responder bildeten. In der Kategorie PANSS Positiv lag der Mittelwert der Punkteverbesserung bei -7,8 Punkten (gute Responder: ≤ -8 , schlechte Responder: > -8), in der Kategorie PANSS Negativ bei -3,99 Punkten (gute Responder: ≤ -4 Punkte; schlechte Responder > -4 Punkte). Die statistische Auswertung erfolgte dann mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. mit dem exakten Test nach Fisher. Die in den Tabellen errechneten Odds ratios sind jeweils bezogen auf die erstgenannten Genotypen und schlechte Responder bzw. Non Responder (Tabellen in Kapitel 4.2.4 und 4.2.7).

Die Genotypverteilungen in der dreistufigen Skala zur Beurteilung des Therapieansprechens („Globale Einschätzung“) wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Auch hier führte ich eine Dichotomisierung des Therapieansprechens durch, wobei die Patienten, die als „chronischer Verlauf“ beurteilt wurden, die Gruppe „Non Responder“ bildeten und die Patienten, mit der Beurteilung „Teilremission“ oder „Vollremission“ die Gruppe „Responder“ bildeten.

Die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungsintensitäten (nach der SAS) waren nicht normalverteilt, so dass hier das Allgemein Lineare Modell (univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung) nicht angewendet werden konnte. Ich führte den nicht parametrischen Test nach Kruskal Wallis für mehr als zwei unabhängigen Stichproben oder den Mann Whitney U Test für zwei unabhängige Stichproben durch.

Das Körpergewichtsverhalten an den drei Untersuchungszeitpunkten bezogen auf die Genotypen der 5-HT_{2A}-Rezeptorgenpolymorphismen wurde mit der bereits oben beschriebenen univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung statistisch ausgewertet. Das Körpergewicht war annähernd normalverteilt mit leichter Linksverschiebung. Auch hier wurde bei Verletzung der Sphärizitätsannahme eine Adjustierung nach Greenhouse-Geisser vorgenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Häufigkeiten der 5HT_{2A}-Genpolymorphismen

Insgesamt wurden 765 Patienten mit Psychosen (Schizophrenie und Manie) und 430 gesunde Kontrollpersonen (gesunde Probanden aus Arzneimittelstudien ohne Hinweise auf psychiatrische Erkrankungen) auf ihren Genotyp bezüglich der 5HT_{2A} Genpolymorphismen 102T/C, His452Tyr, Thr25Asn und 516C/T untersucht. Nicht von allen Patienten wurden die Genotypen aller vier Polymorphismen bestimmt (keine ausreichende DNA vorhanden), so dass die Anzahl der in die Analyse eingehenden Patienten bzw. Kontrollpersonen kleiner war als die der Gesamtpopulation.

4.1.1 5HT_{2A}-Genotyp-Häufigkeiten in der Gruppe von Patienten mit Psychosen

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der gefundenen Genotypen in der Gruppe der Patienten mit Psychosen sind in Tabelle 8 dargestellt. Darunter sind in dieser Tabelle auch die Häufigkeiten dargestellt, die nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz erwartet worden wären.

Die Polymorphismen His452Tyr und 516C/T zeigten beide mit unter einem Prozent einen nur sehr geringen Anteil des für die Variante homozygoten Genotyps (Tyr452Tyr bzw. 516TT). Im Polymorphismus Thr25Asn zeigte sich unter den 756 Patienten kein Patient mit diesem Genotyp (Asn25Asn). Der heterozygote Genotyp trat bei den Polymorphismen Thr25Asn und 516C/T mit 3,3% bzw. 3,8% ähnlich selten auf. Im Polymorphismus His452Tyr zeigte sich hier zu ca. 15% der heterozygote Genotyp.

Polymorphismus	n=	Variante (Var)	Wildtyp (Wt)	Genotyp Var / Var	Genotyp Var / Wt	Genotyp Wt / Wt	p - Wert
102T/C	756	T	C	115 (15,2%)	393 (52,0%)	248 (32,8%)	0,1
				Erwartete Anzahl	131,4	374,2	
His452Tyr	764	Tyr	His	7 (0,9%)	116 (15,2%)	641 (83,9%)	0,8
				Erwartete Anzahl	5,5	118,9	
Thr25Asn	756	Asn	Thr	0 (0%)	25 (3,3%)	731 (96,7%)	0,9
				Erwartete Anzahl	0,2	24,6	
516CT	762	T	C	4 (0,5%)	29 (3,8%)	729 (95,7%)	<0,001
				Erwartete Anzahl	0,5	36,1	

Tab. 8: Genotyphäufigkeiten der einzelnen Polymorphismen des 5HT_{2A} in der Gruppe der Patienten mit Psychosen. In Klammern relative Häufigkeiten in Prozent. Erwartete absolute Genotyphäufigkeiten nach Hardy-Weinberg Verteilung. P-Werte des Chi-Quadrat-Tests bezüglich Vergleich der erwarteten Häufigkeiten nach Hardy Weinberg Verteilung und tatsächlich gefundenen Häufigkeiten. Wenn P > 0,05 ist der Unterschied zu den erwarteten Häufigkeiten zufällig.

Die Genotypverteilung der untersuchten Stichproben entsprach bei drei der vier Polymorphismen der nach dem Hardy-Weinberg Gesetz erwarteten Verteilung. Lediglich die Verteilung der Genotypen des 516C/T Polymorphismus zeigte sich signifikant anders, als nach Hardy-Weinberg Gesetz erwartet (p-Wert <0,001). Das lag an der geringen Häufigkeit des Variantenallels (516T mit 2,4%) und dem dafür relativ häufigen Auftreten des für die Variante homozygoten Genotyps (516TT). Es wurden vier Patienten mit dem Genotyp 516TT beschrieben. Bei nur zwei Patienten mit diesem Genotyp entspräche die Verteilung der nach dem Hardy-Weinberg Gesetz vermuteten Verteilung. In der Regel beruhen derartige Abweichungen vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht auf Fehlern bei der Genotypisierung. Bei den vier Patienten mit dem seltenen Genotyp des 516C/T Polymorphismus gab es aber keinen Hinweis auf Genotypisierungsfehler.

4.1.2 Häufigkeiten in den Kontrollgruppen

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Genotypen in der Gruppe der gesunden Kontrollen sind in der Tabelle 9 aufgeführt. Auch hier trat bei den Polymorphismen Thr25Asn und 516CT das Allel mit der Variante (Asn25 bzw. 516T) mit 2,5% bzw. 2,0% nur sehr selten auf. Entsprechend sind bei beiden Polymorphismen keine Personen mit dem für die Variante homozygoten Genotyp gesehen worden.

Polymorphismus	n=	Variante	Wildtyp	Genotyp Var / Var	Genotyp Var / Wt	Genotyp Wt / Wt	p -Wert
102T/C	425	T	C	69 (16,2%)	216 (50,8%)	140 (32,9%)	0,6
				Erwartete Anzahl	73,7	206,6	
His452Tyr	422	Tyr	His	6 (1,4%)	53 (12,6%)	363 (86,0%)	0,06
				Erwartete Anzahl	2,5	60,0	
Thr25Asn	424	Asn	Thr	0 (0%)	21 (5,0%)	403 (95,0%)	0,9
				Erwartete Anzahl	0,3	20,5	
516CT	424	T	C	0 (0%)	17 (4,0%)	407 (96,0%)	0,9
				Erwartete Anzahl	0,2	16,7	

Tab. 9: Genotyp-Häufigkeiten der einzelnen Polymorphismen des 5HT_{2A} in der Gruppe der gesunden Kontrollen, absolute Häufigkeiten, in Klammern relative Häufigkeiten. Erwartete absolute Genotyphäufigkeiten nach Hardy-Weinberg Verteilung. P-Werte nach Chi-Quadrat Test bezüglich der Verteilung der Genotypen im Vergleich zu einer erwarteten Verteilung nach Hardy-Weinberg Gesetz.

Die Verteilung der Genotypen entsprach der erwarteten Verteilung nach Hardy-Weinberg Gesetz. Die dazugehörenden p-Werte, die mittels Chi-Quadrat-Test errechnet wurden, sind in Tabelle 9 aufgeführt. Hier fand sich auch bei dem 516CT Genotyp keine Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, was zumindest plausibel macht, dass es hier kein Genotypisierungsproblem gab.

4.1.3 Häufigkeitsvergleich

In der Tabelle 10 sind die absoluten und relativen Genotyphäufigkeiten der Gruppe der Patienten mit Psychosen den gesunden Kontrollen gegenübergestellt. Mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher bei geringen erwarteten Zelhäufigkeiten im Polymorphismus 516C/T wurden die Häufigkeiten verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Polymorphismen.

Polymorphismus	Genotyp			
		Homozygot für Variante	Heterozygot	Homozygot für Wildtyp
102T/C	Krank	115 (15,2%)	393 (52,0%)	248 (32,8%)
	Gesund	69 (16,2)	216 (50,8)	140 (32,9)
p = 0,9				
His452Tyr	Krank	7 (0,9%)	116 (15,2%)	641 (83,9%)
	Gesund	6 (1,4)	53 (12,6)	363 (86,0)
p = 0,4				
Thr25Asn	Krank	0 (0%)	25 (3,3%)	731 (96,7%)
	Gesund	0	21 (5,0)	403 (95,0)
p = 0,2				
516C/T	Krank	4 (0,5%)	29 (3,8%)	729 (95,7%)
	Gesund	0	17 (4,0)	407 (96,0)
p = 0,5				

Tab. 10: Gegenüberstellung der absoluten Häufigkeiten (relative Häufigkeiten in%) der Patienten mit Psychosen (krank) mit den gesunden Kontrollen (gesund) in Abhängigkeit von ihrem Genotyp. Darstellung der p-Werte nach Chi-Quadrat-Test, bzw. mit dem exakten Fischer-Test bei Polymorphismus 516C/T, da hier 33,3% der erwarteten Zelhäufigkeiten kleiner 5 sind.

Die aus der Genotypverteilung nach dem Hardy-Weinberg Gesetz errechneten Allelfrequenzen sind in Tabelle 11 den Allelfrequenzen der Kontrollpersonen gegenübergestellt. Die Variantenallele traten bei den Polymorphismen Thr25Asn (Asn25) und 516C/T (516T) mit 1,6% bzw. 2,4% sehr selten auf. Auch das Allel Tyr452 war mit 8,4% selten. Bei dem Polymorphismus 102T/C war das Wildtypallel (102C) mit 58,7% nur mäßig häufiger vertreten als das Variantenallel.

Variante ist		Patienten (n= 784)	Kontrollpersonen (n= 425)	p =
102T/C	T	623 (41,2%)	354 (41,6%)	0,8
His452Tyr	Tyr	130 (8,5%)	65 (7,7%)	0,5
Thr25Asn	Asn	25 (1,7%)	21 (2,5%)	0,2
516CT	T	37 (2,4%)	17 (2,0%)	0,5

Tab. 11: Errechnete Allelfrequenzen der einzelnen Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens in der Gruppe der Patienten mit Psychosen den gesunden Kontrollpersonen gegenübergestellt. Aufgeführt wurden jeweils die Allelfrequenzen des Variantenallels, in Klammern relative Häufigkeiten in Prozent. P-Werte errechnet mit Pearsons Chi-Quadrat-Test.

Weder bei der Betrachtung der Genotypen noch bei der Betrachtung der einzelnen Allele zeigten sich signifikante Unterschiede der Genotyphäufigkeiten bzw. der Allelhäufigkeiten zwischen den Patienten mit Psychosen und den gesunden Kontrollpersonen. Die mittels Chi-Quadrat-Test errechneten p-Werte lagen sämtlich deutlich über 0,05.

4.1.4 Häufigkeiten der Genvarianten bezogen auf die häufigsten Diagnosen

Die weitaus häufigste Diagnosegruppe war die paranoide Schizophrenie (F20.0) mit 468 Patienten. Es folgten die schizoaffectiven Störungen (F25.0) mit 78 Patienten, die katatone Schizophrenie (F20.2) und das schizophrene Residuum (F20.5) mit 43 und 38 Patienten, die depressiven schizoaffectiven Störungen (F25.1) mit 31 Patienten sowie die hebephrene Schizophrenie (F20.1) mit 23 Patienten. Die übrigen Diagnosegruppen waren mit weniger als 20 Patienten vertreten (Abb. 8).

Die relativen Häufigkeiten der Allelfrequenzen der vier untersuchten Polymorphismen des 5-HT_{2A}-Rezeptorgens bezogen auf die häufigsten Subtypen der schizophrenen und manischen Psychosen sind in der Tabelle 13 dargestellt. Hierbei wurden die Diagnosesubtypen zur besseren Auswertbarkeit in fünf Gruppen zusammengefasst (Tab. 12).

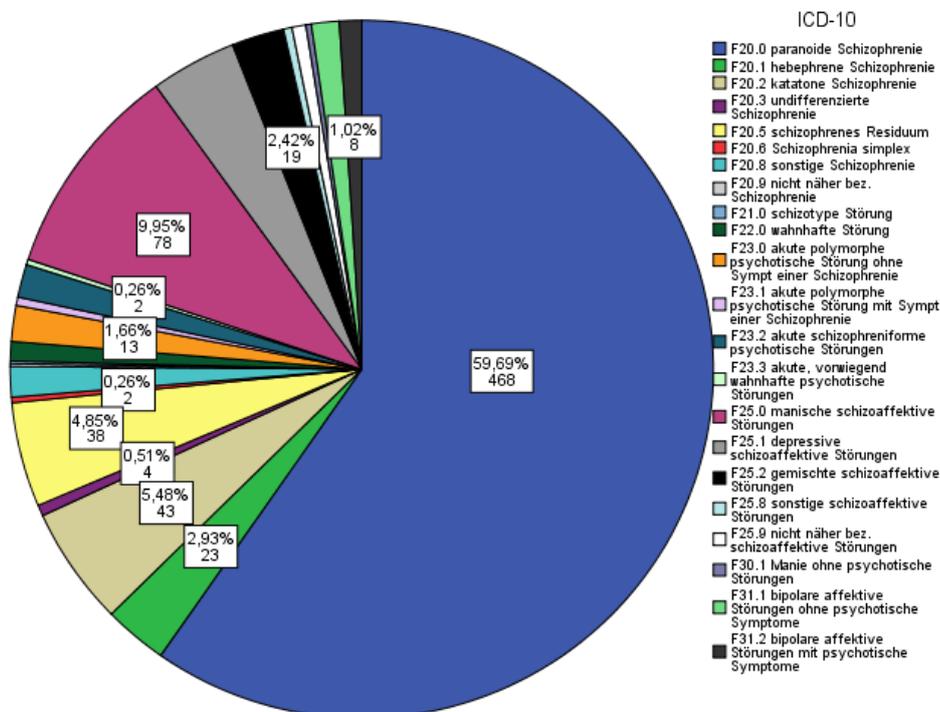


Abb. 8: Häufigkeiten der Diagnosesubgruppen schizophrener und bipolar-affektiver Psychosen nach ICD-10 in dem untersuchten Patientenkollektiv (n=784)

Diagnosegruppen	n=	ICD-10 Diagnosen
F20.x	589	F20.0, F20.1, F20.2, F20.3, F20.5, F20.6, F20.8, F20.9
F22.x	7	F22.0
F23.x	30	F23.0, F23.1, F23.2, F23.3
F25.x	135	F25.0, F25.2, F25.2, F25.8, F25.9
F31.1 und F31.2	18	F31.1, F31.2

Tab. 12: Die in der Auswertung benutzten Diagnosegruppen mit den darin eingeschlossenen ICD-10 Diagnosen

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie sind nur ein Patient mit einer schizotypen Störung (F21.0) und nur zwei Patienten mit einer Manie ohne psychotische Symptome (F30.1) beschrieben worden, so dass diese in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

Subtyp der Psychose	ICD-10 Klassifikation	102T/C	His452Tyr	Thr25Asn	516C/T
		Allelfrequenz der Variante (T) in %	Allelfrequenz der Variante (Tyr) in %	Allelfrequenz der Variante (Asn) in %	Allelfrequenz der Variante (T) in %
Schizophrenie	F20.x	40,7 (n= 582)	8,6 (n= 589)	1,5 (n= 582)	2,5 (n= 587)
Wahnhaftige Störungen	F22.x	35,7 (n=7)	0,0 (n=7)	0,0 (n= 7)	0,0 (n= 7)
Akute vorübergeh. psychotische Stör.	F23.x	50,0 (n= 29)	10,0 (n= 30)	1,7 (n= 29)	3,3 (n= 30)
Schizoaffective Psychose	F25.x	42,2 (n= 134)	7,5 (n= 134)	2,6 (n= 135)	2,2 (n= 135)
Manie i. R. der bipolaren affekt. Erkr.	F31.1 und 31.2	41,2 (n= 17)	8,8 (n= 17)	0,0 (n= 18)	2,9 (n= 17)
p-Werte zwischen ICD Gruppen		0,7 Chi-Quadrat	0,8 Chi-Quadrat	0,6 Fishers Test	0,9 Fishers Test
Kontrollgruppe ohne Psychosen		41,6 (n= 354)	7,7 (n= 65)	2,5 (n= 21)	2,0 (n= 17)
p-Werte zwischen ICD Gruppen und Kontrollen		0,8 Chi-Quadrat	0,9 Fishers Test	0,5 Fishers Test	0,8 Fishers Test

Tab. 13: Relative Häufigkeiten der Allelfrequenzen des Allels mit der Variante der vier betrachteten Polymorphismen im 5-HT_{2A}-Rezeptorgen in den beschriebenen Diagnosegruppen gegenübergestellt. Die jeweiligen Allelfrequenzen des Wildtyps lassen sich durch Subtraktion von 100 errechnen. P-Werte mittels Chi-Quadrat-Test bzw. exaktem Test nach Fisher, einmal innerhalb der Diagnosegruppen und unten auch zwischen Diagnosegruppen und der Gesamtgruppe der gesunden Kontrollen. In Klammern jeweils Anzahl der nachgewiesenen Allele (nicht Patienten).

Die Allelhäufigkeiten der vier untersuchten Polymorphismen unterscheiden sich nicht signifikant innerhalb der fünf beschriebenen Psychosegruppen. Die p-Werte, die bei den Polymorphismen 102T/C und His452Tyr mittels Chi-Quadrat-Test und bei den Polymorphismen Thr25Asn und 516C/T mittels exaktem Test nach Fisher errechnet wurden, sind in der Tabelle 13 dargestellt. Die Diagnosegruppen sind sehr unterschiedlich groß (wahnhaftige Störungen mit 7 Patienten, akute vorübergehende psychotische Störungen mit 29 bis 30 Patienten und Schizophrenie mit 582 bis 589 Patienten), so dass hier deutliche Unterschiede in den relativen Allelfrequenzen gesehen wurden (z.B. 50% der Patienten mit akuten vorübergehend psychotischen Störungen hatten das Allel T im Polymorphismus 102T/C gegenüber 40,7% der Patienten mit einer Schizophrenie). Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Subtyp der Psychose	ICD-10 Klassifikation		Genotypen des 102T/C-Polymorphismus		
			102TT	102TC	102CC
Schizophrenie	F20.x	n= 582	87 (14,9%)	300 (51,5%)	195 (33,5%)
Wahnhaftige Störungen	F22.x	n= 7	0 (0,0%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)
Ak. vorüb. psychot. Störungen	F23.x	n= 29	6 (20,7%)	17 (58,6%)	6 (20,7%)
Schizoaffektive Psychose	F25.x	n= 134	21 (15,7%)	71 (53,0%)	42 (31,3%)
Bipolare affektive Erkrankung	F31.1/ 31.2	n= 17	3 (17,6%)	8 (47,1%)	6 (35,3%)
p-Wert 0,9 nur zwischen Diagnoseuntergruppen					
gesamte Kontrollgruppe			69 (16,2%)	216 (50,8%)	140 (32,9%)

Tab. 14: 102T/C. Häufigkeitsverteilung der Genotypen bezogen auf die Untergruppen der Psychosen. Ein statistischer Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels exaktem Test nach Fisher, da mehr als 20% der Zellen Häufigkeiten < 5 aufwiesen.

Subtyp der Psychose	ICD-10 Klassifikation		Genotypen des His452Tyr Polymorphismus		
			Tyr452Tyr	His452Tyr	His452His
Schizophrenie	F20.x	n= 589	6 (1,0%)	89 (15,1%)	494 (83,9%)
Wahnhaftige Störungen	F22.x	n= 7	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (100%)
Ak. vorüb. psychot. Störungen	F23.x	n= 30	0 (0,0%)	6 (20,0%)	24 (80,0%)
Schizoaffektive Psychose	F25.x	n= 134	1 (0,7%)	18 (13,4%)	115 (85,8%)
Bipolare affektive Erkrankung	F31.1/ 31.2	n= 17	0 (0,0%)	3 (17,6%)	14 (82,4%)
p-Wert 0,8 nur zwischen Diagnoseuntergruppen					
gesamte Kontrollgruppe			6 (1,4%)	53 (12,6%)	363 (86,0%)

Tab. 15: His452Tyr. Häufigkeitsverteilung der Genotypen bezogen auf die Untergruppen der Psychosen: Ein statistischer Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels exaktem Test nach Fisher, da mehr als 20% der Zellen Häufigkeiten < 5 aufwiesen.

Subtyp der Psychose	ICD-10 Klassifikation		Genotypen des Thr25Asn Polymorphismus		
			Asn25Asn	Thr25Asn	Thr25Thr
Schizophrenie	F20.x	n= 582	0 (0,0%)	17 (2,9%)	565 (97,1%)
Wahnhaftige Störungen	F22.x	n= 7	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (100%)
Ak. vorüb. psychot. Störungen	F23.x	n= 29	0 (0,0%)	1 (3,4%)	28 (96,6%)
Schizoaffektive Psychose	F25.x	n= 135	0 (0,0%)	7 (5,2%)	128 (94,8%)
Bipolare affektive Erkrankung	F31.1/ 31.2	n= 18	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 (100%)
p-Wert 0,6 nur zwischen Diagnoseuntergruppen					
gesamte Kontrollgruppe			0 (0,0%)	21 (5,0%)	403 (95,0%)

Tab. 16: Thr25Asn. Häufigkeitsverteilung der Genotypen bezogen auf die Untergruppen der Psychosen. Ein statistischer Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels exaktem Test nach Fisher, da mehr als 20% der Zellen Häufigkeiten < 5 aufwiesen.

Subtyp der Psychose	ICD-10 Klassifikation		Genotypen des 516C/T Polymorphismus		
			516TT	516CT	516CC
Schizophrenie	F20.x	n= 587	4 (0,7%)	21 (3,6%)	562 (95,7%)
Wahnhaftige Störungen	F22.x	n= 7	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (100%)
Ak. vorüb. psychot. Störungen	F23.x	n= 30	0 (0,0%)	2 (6,7%)	28 (93,3%)
Schizoaffektive Psychose	F25.x	n= 135	0 (0,0%)	6 (4,4%)	129 (95,6%)
Bipolare affektive Erkrankung	F31.1/31.2	n= 17	0 (0,0%)	1 (5,9%)	16 (94,1%)
p-Wert 0,8 nur zwischen Diagnoseuntergruppen					
gesamte Kontrollgruppe			0 (0,0%)	17 (4,0%)	407 (96,0%)

Tab. 17: 516C/T. Häufigkeitsverteilung der Genotypen bezogen auf die Untergruppen der Psychosen. Ein statistischer Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Diagnoseuntergruppen erfolgte mittels exaktem Test nach Fisher, da mehr als 20% der Zellen Häufigkeiten < 5 aufwiesen.

Auch im Vergleich der Psychosesubgruppen mit der Gruppe der Kontrollpersonen ohne Psychose konnte kein signifikanter Unterschied in der Allelverteilung nachgewiesen werden. Die

p-Werte sind auch hier mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. mit dem exakten Test nach Fisher errechnet worden. Die Häufigkeitsverteilungen der Genotypen der vier untersuchten Polymorphismen bezogen auf die fünf Diagnosegruppen sind in den Tabellen 14 bis 17 aufgeführt. Zur besseren Übersicht wurde für jeden Polymorphismus eine eigene Tabelle erstellt. Zum Vergleich ist auch hier noch einmal die Genotypverteilung der Gruppe der Kontrollpersonen ohne Psychosen dargestellt. Aufgrund der teilweise kleinen Patientengruppen und der damit verbundenen Erwartung von Häufigkeiten <5 wurde als statistischer Test der exakte Test nach Fisher herangezogen. Bei keinem Polymorphismus zeigten sich signifikante Verteilungsunterschiede der Genotypen zwischen den fünf genannten Diagnosegruppen (Tab. 14-17).

4.1.5 Erstmanifestationsalter und Rezidivhäufigkeit der Psychose in Abhängigkeit vom Genotyp der 5HT_{2A}-Rezeptorpolymorphismen

Im Folgenden Abschnitt ist der Einfluss der Genotypen der in dieser Studie untersuchten Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens auf das Erstmanifestationsalter und die Rezidivhäufigkeit einer Psychose dargestellt.

Bei 672 Patienten wurde das Erstmanifestationsalter erhoben. Im Mittel erkrankten die Patienten mit 28,2 Jahren das erste Mal an einer Psychose (SD 9,0). Der Median lag bei 26 Jahren (25%-Perzentil 21 Jahre, 75%-Perzentil 34 Jahre). Es zeigte sich keine Normalverteilung, sondern eine linksgipfelige Verteilung (Skewness 0,8, SD 0,1; Abb. 9).

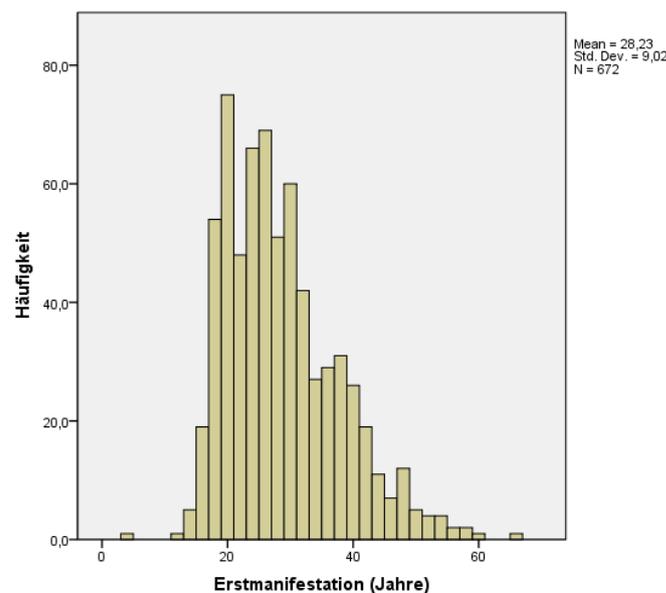


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung des Erstmanifestationsalters für Psychosen aller untersuchter Patienten

Von den 672 Patienten waren 344 männlich und 328 weiblich. Die Männer erkrankten im Mittel mit 25,8 Jahren (SD 8,1) und die Frauen mit 30,8 Jahren (SD 9,2) an einer Psychose (Abb. 10). Die statistische Analyse mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte einen hoch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von $<0,001$.

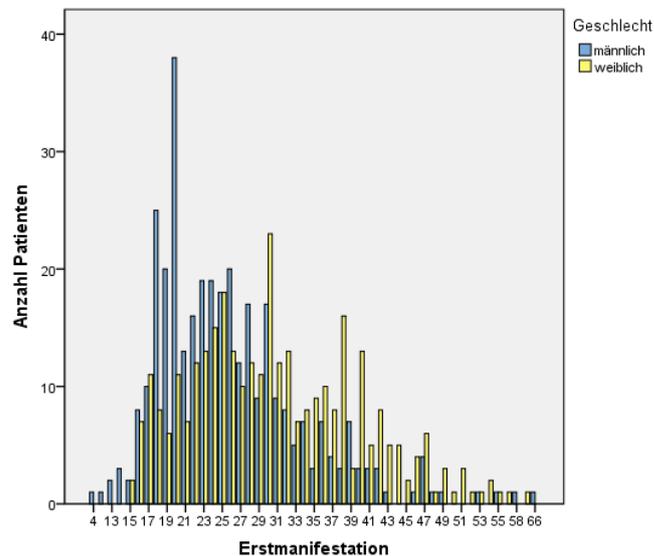


Abb. 10: Geschlechterspezifische Verteilung des Erstmanifestationsalters in Jahren

Das Erstmanifestationsalter war innerhalb der verschiedenen Subgruppen der Psychosen unterschiedlich (Abb. 11). Patienten mit der hebephrenen Schizophrenie (ICD-10 F20.1) erkrankten im Mittel mit 20,0 Jahren (SD 3,7), wohingegen die größte untersuchte

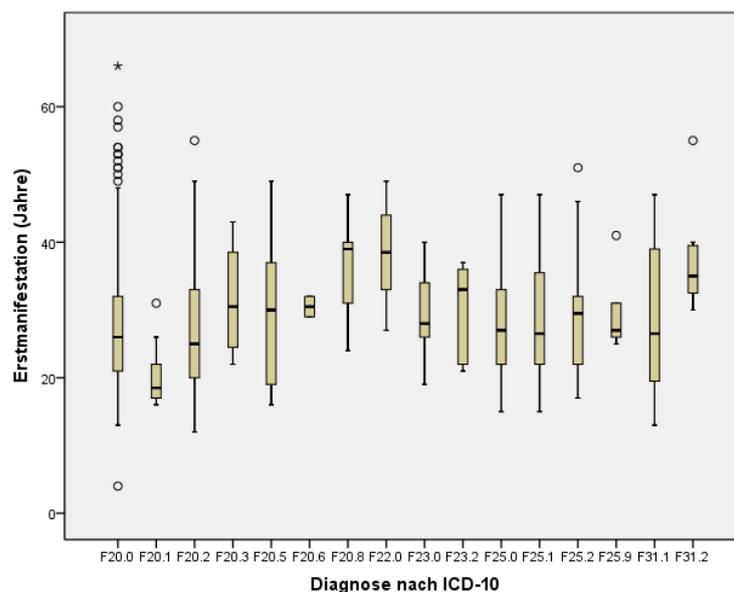


Abb. 11: Mittleres Erstmanifestationsalter in Jahren abhängig von der ICD 10 Diagnose

Patientengruppe, die der Patienten mit der paranoiden Schizophrenie (ICD-10 F20.0) im Mittel mit 27,9 Jahren (SD 8,9) erstmals erkrankte. Das späteste Erstmanifestationsalter haben die

Patienten mit der ICD-10 Diagnose F20.8 (sonstige Schizophrenie), die mit 36,9 Jahren (SD 7,0) erkrankten, sowie Patienten mit wahnhaften Störungen (F22.0), die mit 38,3 Jahren (SD 8,3) erkrankten und Patienten mit einer manischen Episode mit psychotischen Symptomen im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung (F31.2), die im Mittel mit 37,7 Jahren (SD 8,4) erstmals erkrankten.

Die Abhängigkeit zwischen den Genotypen und dem Erstmanifestationsalter sowie der Rezidivhäufigkeit wurde mittels nicht parametrischer Teste statistisch ausgewertet und ist in der Tabelle 18 dargestellt.

Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens	p-Wert Erstmanifestationsalter	p-Wert Rezidivhäufigkeit
102T/C	0,4	0,8
His452Tyr	0,4	0,06
Thr25Asn	0,7	0,9
516CT	0,4	0,08

Tab. 18: Einfluss der Genotypen der vier untersuchten Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens auf das Erstmanifestationsalter und die Rezidivhäufigkeit. Die Signifikanz wurde mit Hilfe des Kruskal-Wallis Test (bei 2-Gruppen Vergleich entsprechend dem Mann-Whitney-Test) berechnet.

Das Erstmanifestationsalter wurde von keinem Genotyp der vier untersuchten Polymorphismen signifikant beeinflusst. Ein Einfluss des Genotyps auf die Rezidivhäufigkeit konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 18).

4.2. Therapieansprechen und 5HT_{2A}-Genpolymorphismen

4.2.1 Therapieansprechen insgesamt

In der vorliegenden Studie wurde das Therapieansprechen durch zwei verschiedene Methoden beurteilt. Zum einen wurden die betreuenden Stationsärzte um eine „Globale Einschätzung“ des Therapieerfolges nach dem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen gebeten. Diese Einschätzung war dreistufig mit den Kategorien „chronischer Verlauf“, „Teilremission“ und „Vollremission“. Zum anderen wurde das Ansprechen der Patienten mit Psychosen auf die antipsychotische Therapie mit der international gebräuchlichen positive and negative syndrome scale (PANSS) an den drei Untersuchungszeitpunkten U1 (2.-4. Tag), U2 (12.-16. Tag) und U3 (26.-30. Tag) beurteilt. In den fünf Krankenhäusern wurden nicht für alle Patienten beide Methoden genutzt. So wurden 660 Patienten mittels globaler Einschätzung untersucht und 623 Patienten mittels PANSS.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse des Therapieansprechens nach PANSS (4.2.2 – 4.2.4) und anschließend die Ergebnisse des Therapieansprechens mittels globaler Einschätzung durch den Arzt (4.2.5) dargestellt.

4.2.2 Therapieansprechen nach PANSS

Therapieansprechen aller untersuchter Patienten

Die Mittelwerte der drei verschiedenen Kategorien der PANSS (general, positiv, negativ) sind in Tabelle 19 aufgeführt. Es wurden nicht alle Patienten an allen drei Untersuchungszeitpunkten untersucht, da einige Patienten bereits vor den geplanten Untersuchungen aus der stationären Behandlung entlassen worden sind. Auch gab es Patienten, die eine Untersuchung zu dem geplanten Zeitpunkt ablehnten. Aus diesem Grunde verringerte sich die Zahl der untersuchten Patienten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen. In der univariaten Varianzanalyse ist es nötig, dass nur Patienten in die Auswertung einbezogen werden können, die an allen drei Untersuchungszeitpunkten anwesend waren. Patienten, die nicht an allen drei Untersuchungen anwesend waren, sind in der Varianzanalyse nicht berücksichtigt worden.

In allen PANSS Kategorien zeigten sich signifikante Verbesserungen der Mittelwerte zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten (Tab. 19). Es konnte also gezeigt werden, dass sich unter der antipsychotischen Therapie sowohl die positiven und die allgemeinen als auch die negativen Symptome der Psychosen innerhalb der 30 Tage der Beobachtung gebessert haben. Die bekanntermaßen am schlechtesten beeinflussbaren Negativsymptome konnten auch in der vorliegenden Studie am geringsten gebessert werden (Tab. 19).

	U1 (2.- 4. Tag)	U2 (12.- 16. Tag)	U3 (26.- 30. Tag)	p-Werte
Anzahl Pat.	623	542	429	
PANSS General	39,0 (12,8)	31,8 (10,6)	29,3 (11,2)	< 0,001
PANSS Positiv	20,7 (7,2)	15,2 (6,0)	13,2 (5,7)	< 0,001
PANSS Negativ	19,8 (8,2)	17,0 (7,4)	16,2 (7,1)	< 0,001

Tab. 19: Mittelwerte der PANSS Punkte, in Klammern Standardabweichung, in den drei PANSS Kategorien bezogen auf die drei Untersuchungszeitpunkte U1, U2 und U3. P-Werte nach univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung (abhängige Variable PANSS Punkte in den jeweiligen Kategorien).

4.2.3 Therapieansprechen nach PANSS unter Berücksichtigung der Neuroleptikatherapie

Die Patienten der vorliegenden Studie wurden entweder mit atypischen Neuroleptika allein, mit typischen Neuroleptika allein oder mit atypischen und typischen Neuroleptika behandelt. Die Art der Neuroleptikatherapie hatte einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der PANSS Punkte in der Kategorie PANSS Positiv. Mittels des nicht parametrischen Test Kruskal-Wallis ergab sich eine Signifikanz von $p=0,002$: Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt wurden, besserten die Positivsymptome signifikant stärker als Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (p -Wert 0,001) und auch als Patienten, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (p -Wert 0,02). Auf den Verlauf der

Allgemeinsymptome (p-Wert 0,9) und der Negativsymptome (p-Wert 0,7) hatte die Gruppe der Neuroleptika keinen signifikanten Einfluss.

In den folgenden Tabellen sind die Punkteverläufe der drei PANSS Kategorien innerhalb des Beobachtungszeitraumes den Patientengruppen mit den jeweiligen Neuroleptikatherapien gegenübergestellt. Die p-Werte wurden mit einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung errechnet. Ich führte zum Vergleich alle Analysen auch nur bis zum Untersuchungszeitpunkt U2 durch, also bis zu einem Zeitpunkt, bei dem die Mehrzahl der Patienten noch in der Klinik waren. Dadurch konnte der zu analysierende Stichprobenumfang um ca. 20-30% erhöht werden. Es ergab sich in der Mehrzahl der Analysen das gleiche Bild wie bei der Analyse bis zum Untersuchungszeitpunkt U3. Die sich unterscheidenden Ergebnisse sind in den jeweiligen Abschnitten unten aufgeführt. Auf eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse habe ich hier verzichtet.

In einigen Patientengruppen konnte ich signifikante Unterschiede in der Krankheitsschwere zu Beginn der Untersuchung nachweisen. Einzelheiten habe ich in den folgenden Abschnitten dargestellt. Die Unterschiede der jeweiligen PANSS Punkte zwischen den Genotypen zum Untersuchungszeitpunkt U1 wurden mit nicht parametrischen Tests (Kruskal-Wallis bzw. Mann-Whitney) bestimmt und die Signifikanzen ermittelt. Diese Unterschiede sind in der Regel zufällig entstanden. Einen direkten Einfluss der Genotypen auf die Krankheitsschwere konnte ich nicht nachweisen.

Therapieansprechen in Relation zu 102T/C

Der Einfluss der Genvarianten im 102T/C-Polymorphismus auf den Punkteverlauf der drei PANSS Kategorien ist grafisch in den Abbildungen 12 – 14 dargestellt. Da die genauen Messwerte und deren Streuung in den Abbildungen nicht übersichtlich darstellbar sind, sind diese Werte am Ende dieses Abschnittes in der Tabelle 20 zusammengestellt.

PANSS General

Unabhängig von der Medikation konnten Patienten mit dem Genotyp 102CC die Allgemeinsymptome am besten verbessern (Daten nicht aufgeführt). Dieser Unterschied war nicht signifikant (p-Wert 0,3). Es zeigte sich eine Tendenz, dass Patienten mit dem Genotyp 102CC, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt wurden, die Allgemeinsymptome stärker bessern können als Patienten mit den anderen beiden Genotypen (p-Wert 0,09). Diese Tendenz resultiert im Wesentlichen aus den PANSS General Punkteverläufen vom Untersuchungszeitpunkt U1 zu U2. Aber auch bei der getrennten Analyse nur bis zum Untersuchungszeitpunkt U2

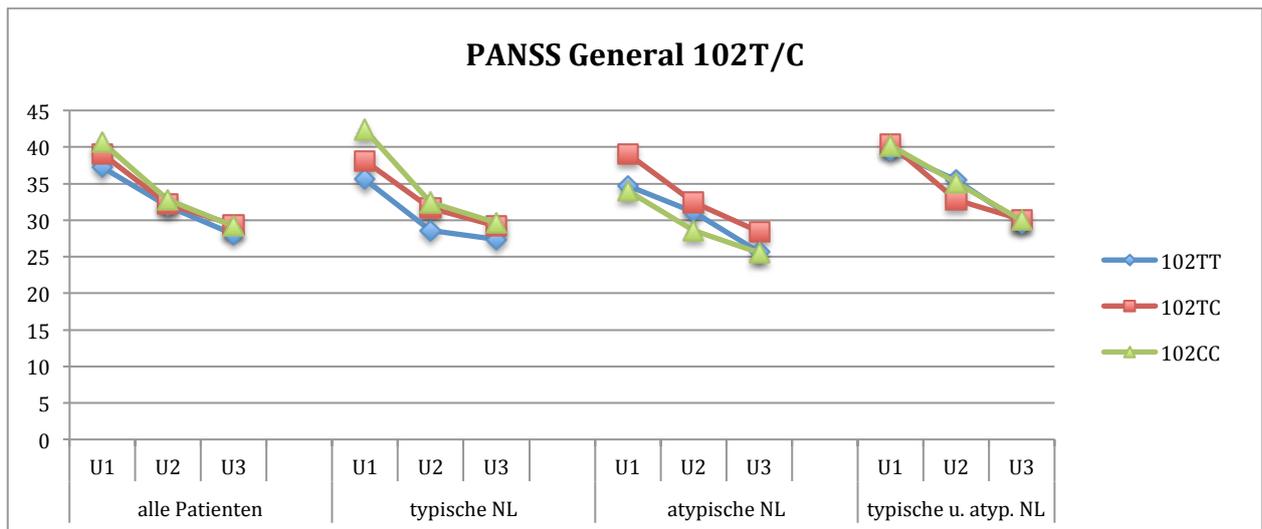


Abb. 12: Mittelwerte der Punkte der PANSS General Kategorie bezogen auf die Genotypen des 102T/C-Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

erreichte der Signifikanzwert nicht das Signifikanzniveau von 0,05 (p-Wert 0,07). Zwischen den Untersuchungszeitpunkten U2 und U3 konnte eine entsprechende Tendenz nicht gesehen werden. Ich sah bei den Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt wurden, einen signifikanten Unterschied in der Krankheitsschwere zwischen den Genvarianten, erkennbar an den PANSS General Unterschieden zum Untersuchungszeitpunkt U1 (p-Wert 0,01 im Kruskal-Wallis-Test). Patienten mit dem Genotyp 102TT hatten im Vergleich zu denen mit dem Genotyp 102TC (p-Wert 0,04) und im Vergleich zu denen mit dem Genotyp 102CC (p-Wert 0,003) signifikant geringere PANSS General Werte. Dieser signifikante Unterschied war in den anderen beiden Neuroleptikagruppen (atypische NL, typische und atypische NL) nicht nachweisbar.

PANSS Positiv

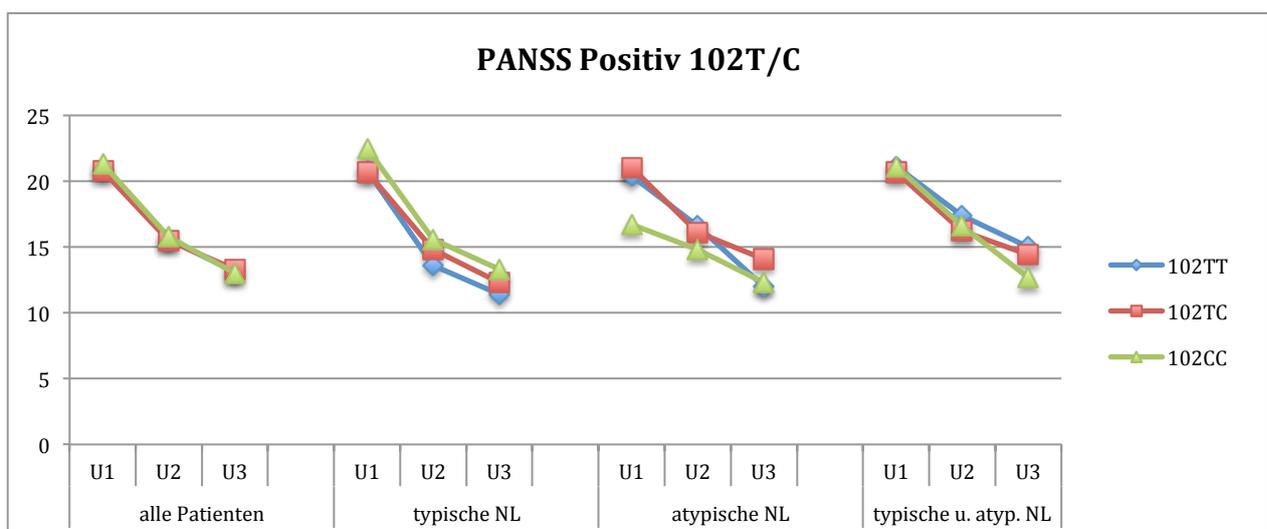


Abb. 13: Mittelwerte der Punkte der PANSS Positiv Kategorie bezogen auf die Genotypen des 102T/C-Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

In keiner der drei Neuroleptikagruppen sah ich einen signifikanten Einfluss des Genotyps des 102T/C-Polymorphismus auf die Positivsymptomatik (Daten siehe Tab. 20). Die Krankheitsschwere bezüglich der Positivsymptomatik war in keiner der drei Neuroleptikagruppen und auch nicht in der Gesamtgruppe der Patienten signifikant verschieden.

typische Neuroleptika		102TT n= 27	102TC n= 101	102CC n= 82	p=
General	U1	35,6 (9,2)	38,1 (12,7)	42,4 (15,5)	0,09
	U2	28,6 (7,0)	31,6 (11,4)	32,4 (11,0)	
	U3	27,4 (9,4)	29,2 (12,6)	29,6 (10,0)	
Positiv	U1	20,8 (6,0)	20,7 (6,6)	22,5 (8,8)	0,8
	U2	13,6 (3,9)	14,8 (5,2)	15,6 (6,7)	
	U3	11,4 (3,7)	12,3 (5,4)	13,3 (5,8)	
Negativ	U1	17,1 (6,6)	19,4 (8,4)	20,9 (9,0)	0,3
	U2	14,7 (4,7)	16,7 (7,5)	17,2 (7,1)	
	U3	15,2 (6,8)	15,6 (7,9)	16,1 (6,5)	
atypische Neuroleptika		102TT n= 7	102TC n= 28	102CC n= 18	p=
General	U1	34,7 (18,0)	39,1 (11,9)	34,0 (10,7)	0,8
	U2	31,1 (15,6)	32,4 (8,4)	28,6 (9,2)	
	U3	25,6 (14,3)	28,4 (8,3)	25,5 (7,3)	
Positiv	U1	20,4 (12,0)	21,0 (5,9)	16,7 (5,3)	0,2
	U2	16,6 (10,6)	16,1 (4,4)	14,8 (6,5)	
	U3	12,0 (7,3)	14,1 (4,5)	12,3 (4,6)	
Negativ	U1	18,6 (9,9)	21,0 (8,8)	18,0 (7,0)	0,4
	U2	14,4 (8,5)	17,9 (6,0)	15,4 (7,0)	
	U3	12,7 (8,9)	16,2 (5,5)	16,2 (6,2)	
typische und atypische Neuroleptika		102TT n= 26	102TC n= 74	102CC n= 46	p=
General	U1	39,5 (12,3)	40,4 (12,1)	40,2 (11,5)	0,5
	U2	35,5 (9,7)	32,8 (10,6)	35,1 (9,4)	
	U3	29,5 (13,2)	30,1 (11,8)	30,0 (8,7)	
Positiv	U1	21,1 (5,7)	20,7 (7,6)	21,1 (6,4)	0,4
	U2	17,4 (6,1)	16,2 (6,5)	16,6 (5,7)	
	U3	15,0 (8,0)	14,4 (6,2)	12,7 (4,8)	
Negativ	U1	20,8 (9,9)	21,2 (7,6)	20,8 (8,7)	0,9
	U2	19,4 (8,9)	19,5 (7,7)	19,1 (8,2)	
	U3	15,9 (7,8)	17,1 (6,9)	17,2 (6,6)	

Tab. 20: Mittelwerte der Punkte der drei PANSS Kategorien in den drei mit unterschiedlichen Neuroleptikaklassen behandelten Patienten, bezogen auf die Genotypen des 102T/C-Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. In Klammern Standardabweichung. P-Wert der Interaktion des Faktors Genotyp mit dem Messwiederholungsfaktor nach univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung (Messwiederholungsfaktor Untersuchungszeitpunkt)

PANSS Negativ

Die Negativsymptomatik wurde bei allen betrachteten Patienten unter der antipsychotischen Behandlung geringer gebessert als die Positiv- und die Allgemeinsymptome. Der Genotyp des 102T/C-Polymorphismus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung der Negativsymptome unter der antipsychotischen Therapie, weder ohne Berücksichtigung der antipsychotischen Therapie (p-Wert 0,9) noch in den drei Neuroleptikagruppen (typische

Neuroleptika, atypische Neuroleptika, typische und atypische Neuroleptika; Tab. 20). Die Krankheitsschwere war in allen in der Tabelle 20 genannten Patientengruppen zwischen den verschiedenen Genotypen nicht signifikant verschieden.

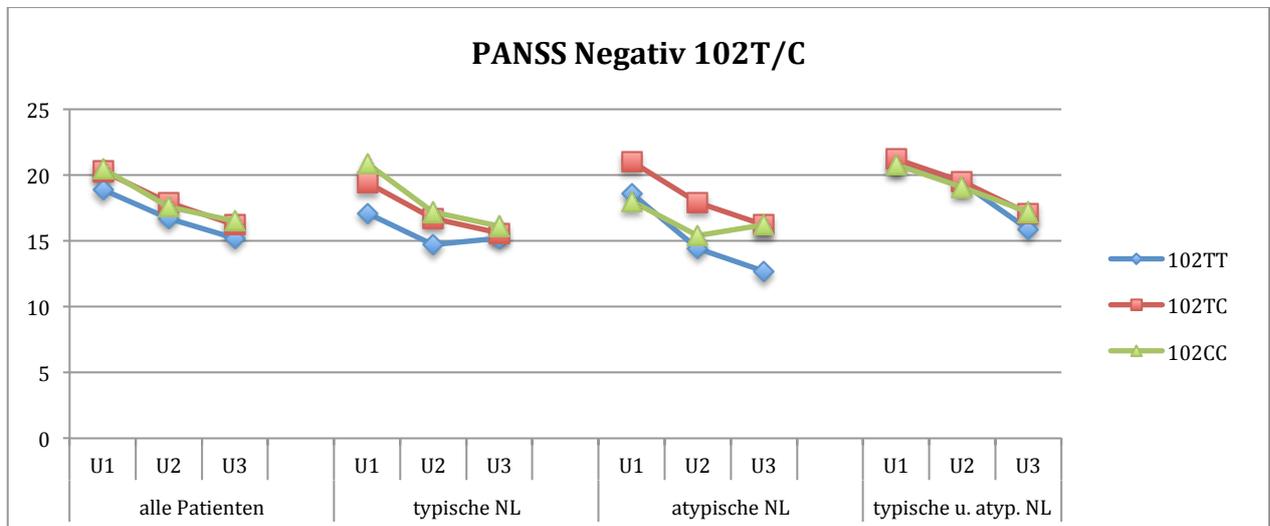


Abb. 14: Mittelwerte der Punkte der PANSS Negativ Kategorie bezogen auf die Genotypen des 102T/C-Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

Therapieansprechen in Relation zu His452Tyr

Die mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung ermittelten Signifikanzen sind in der Tab. 21 dargestellt. Grafische Übersichten über die PANSS Punkteverläufe in den jeweiligen Kategorien sind in den jeweiligen Abschnitten abgebildet (Abb. 15 – 17).

PANSS General

Der Genotyp des His452Tyr Polymorphismus hatte in der Gruppe aller untersuchter Patienten ohne Berücksichtigung der Medikation keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung der Allgemeinsymptome (PANSS General, p-Wert 0,2). Auch in den drei Neuroleptikagruppen (typische Neuroleptika, atypische Neuroleptika, typische und atypische Neuroleptika) wurden jeweils keine Signifikanzen gesehen (Tab. 21). Der Genotyp Tyr452Tyr war in den einzelnen Neuroleptikagruppen entsprechend dem in der Bevölkerung sehr selten vorkommenden Tyr452 Allels sehr selten. So wurden in der Gruppe der Patienten, die ausschließlich mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, keine Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr gefunden. Die teilweise schwankenden Verläufe der PANSS General Punkte bei den Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr sind mit der geringen Fallzahl zu erklären und waren nicht signifikant unterschiedlich zu den Patienten mit den anderen Genotypen.

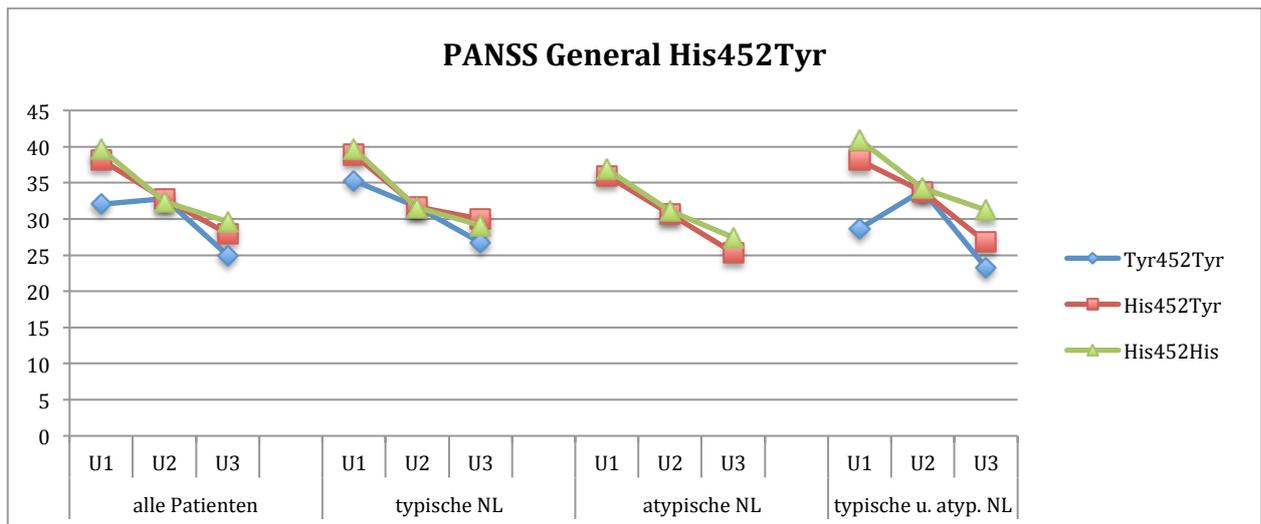


Abb. 15: Mittelwerte der Punkte der PANSS General Kategorie bezogen auf die Genotypen des His452Tyr Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

Die Krankheitsschwere zu Beginn der Untersuchung bezüglich der Allgemeinsymptome war zwischen den Genvarianten nicht signifikant verschieden.

PANSS Positiv

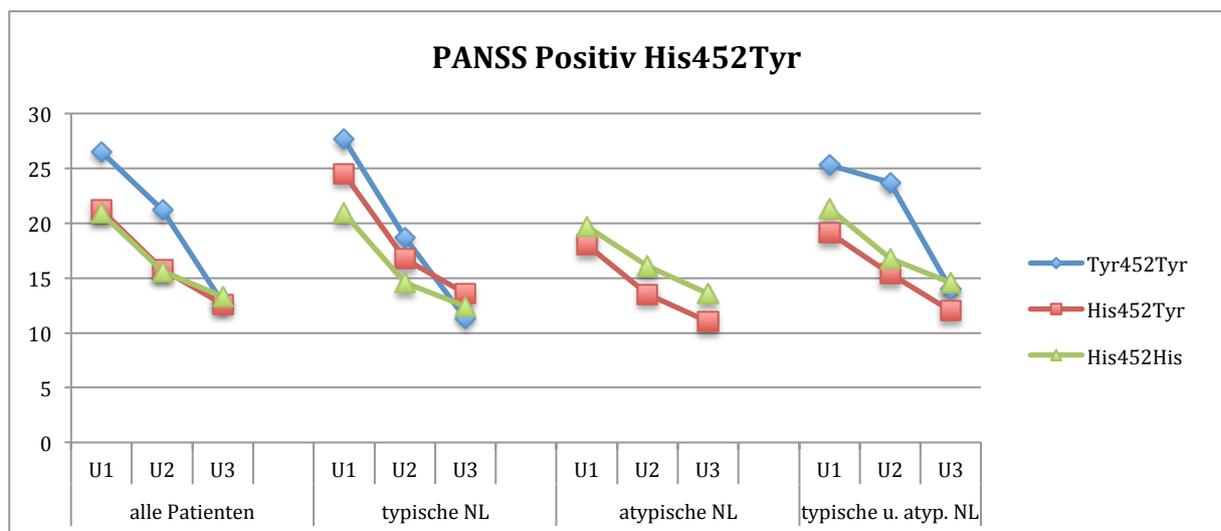


Abb. 16: Mittelwerte der Punkte der PANSS Positiv Kategorie bezogen auf die Genotypen des His452Tyr Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

Unabhängig von der Medikation zeigte sich eine Tendenz, dass Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr die Positivsymptome eher bessern konnten als Patienten mit den anderen beiden Genotypen (p-Wert 0,07), wobei die Analyse nur bis Untersuchungszeitpunkt U2 keinen Unterschied nachweisen konnte (p-Wert 1,0, Daten nicht aufgeführt). Diese Tendenz konnte in den Neuroleptikagruppen der Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt wurden und die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden, ähnlich gezeigt werden. Signifikanzen konnte ich für keine Neuroleptikagruppe nachweisen (Tab. 21).

Die Punkte nach PANSS Positiv zu Beginn der Untersuchung (Untersuchungszeitpunkt U1) waren in der Gruppe der Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind, signifikant verschieden (p-Wert 0,03 im Kruskal-Wallis-Test). Patienten mit dem Genotyp His452Tyr hatten signifikant höhere PANSS Positiv Punkte als Patienten mit dem Genotyp His452His (p-Wert 0,01). Patienten mit dem heterozygoten Genotyp waren also im Vergleich zu denen mit dem Genotyp His452His bezüglich der Positivsymptomatik zu Beginn der Untersuchung schwerer krank (Daten nicht aufgeführt).

PANSS Negativ

Der Genotyp des His452Tyr Polymorphismus hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Negativsymptomatik in der Gruppe aller in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten und auch in den einzelnen Neuroleptikagruppen (typische Neuroleptika, atypische Neuroleptika, typische und atypische Neuroleptika, Signifikanzen siehe Tab. 21). Auch hier zeigten sich wiederum schwankende Punkte bei den Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr, die wegen der geringen Anzahl von Patienten mit diesem Genotyp, als zufällig zu werten sind.

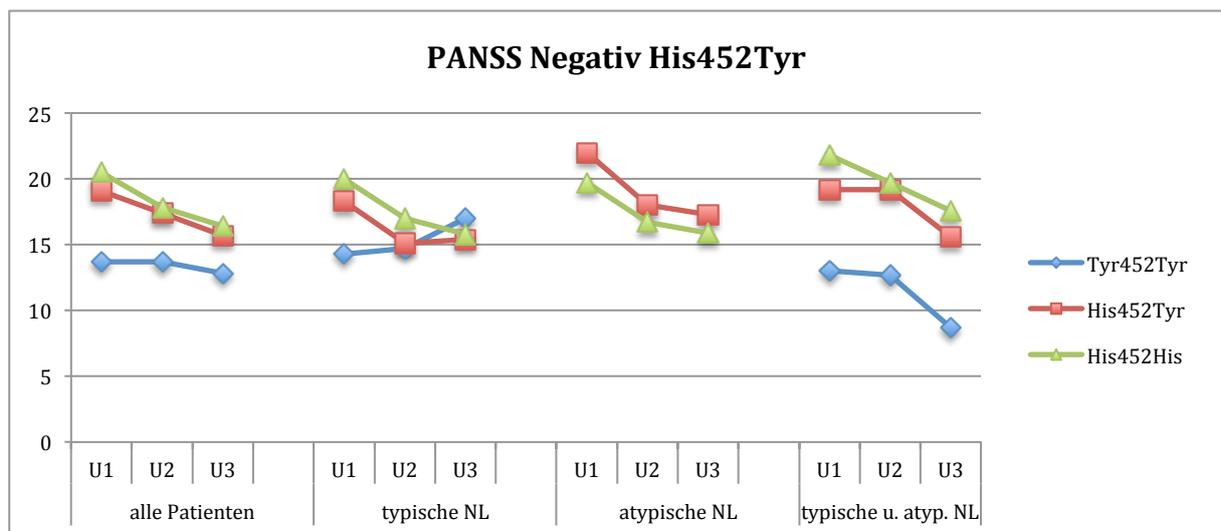


Abb. 17: Mittelwerte der Punkte der PANSS Negativ Kategorie bezogen auf die Genotypen des His452Tyr Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

Die Krankheitsschwere bezüglich der Negativsymptomatik war bei den Patienten ohne Berücksichtigung der Neuroleptikatherapie zum Untersuchungszeitpunkt U1 signifikant verschieden (p-Wert 0,02 im Kruskal-Wallis-Test). Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr hatten im Vergleich mit denen mit dem Genotyp His452His (p-Wert 0,02) eine signifikant geringer ausgeprägte Negativsymptomatik. Der Vergleich mit den heterozygoten Merkmalsträgern ergab einen p-Wert knapp oberhalb des Signifikanzniveaus (p-Wert 0,06, Daten nicht aufgeführt).

typische Neuroleptika		Tyr452Tyr n= 3	His452Tyr n= 27	His452His n= 183	p=
General	U1	35,3 (11,6)	38,9 (9,6)	39,7 (14,1)	0,9
	U2	31,7 (8,5)	31,7 (8,5)	31,6 (11,1)	
	U3	26,7 (9,5)	30,0 (11,4)	29,1 (11,2)	
Positiv	U1	27,7 (10,0)	24,5 (7,0)	20,9 (7,4)	0,1
	U2	18,7 (8,3)	16,7 (5,9)	14,6 (5,7)	
	U3	11,3 (4,5)	13,6 (5,4)	12,4 (5,4)	
Negativ	U1	14,3 (6,0)	18,3 (8,4)	20,0 (8,5)	0,3
	U2	14,7 (5,5)	15,1 (5,4)	17,0 (7,3)	
	U3	17,0 (7,2)	15,4 (8,1)	15,8 (7,1)	
atypische Neuroleptika		Tyr452Tyr n= 0	His452Tyr n= 6	His452His n= 48	p=
General	U1	--	36,0 (13,8)	36,9 (12,3)	0,8
	U2	--	30,7 (10,2)	31,1 (9,8)	
	U3	--	25,3 (7,5)	27,4 (9,1)	
Positiv	U1	--	18,0 (7,3)	19,7 (6,9)	0,8
	U2	--	13,5 (6,6)	16,1 (6,0)	
	U3	--	11,0 (3,6)	13,6 (5,1)	
Negativ	U1	--	22,0 (5,3)	19,7 (8,8)	0,9
	U2	--	18,0 (4,4)	16,7 (7,3)	
	U3	--	17,3 (5,2)	15,9 (6,8)	
typische und atypische Neuroleptika		Tyr452Tyr n= 3	His452Tyr n= 34	His452His n= 112	p=
General	U1	28,7 (2,1)	38,1 (11,6)	40,9 (11,9)	0,1
	U2	34,0 (12,1)	33,8 (11,3)	34,2 (9,9)	
	U3	23,3 (10,2)	26,8 (7,4)	31,2 (11,9)	
Positiv	U1	25,3 (5,1)	19,1 (6,2)	21,3 (7,0)	0,4
	U2	23,7 (12,5)	15,4 (5,7)	16,8 (6,1)	
	U3	14,0 (5,3)	12,0 (4,0)	14,6 (6,6)	
Negativ	U1	13,0 (3,6)	19,2 (7,7)	21,8 (8,4)	0,5
	U2	12,7 (1,5)	19,2 (8,7)	19,7 (8,0)	
	U3	8,7 (2,1)	15,6 (5,5)	17,6 (7,4)	

Tab. 21: Mittelwerte der Punkte der drei PANSS Kategorien in den drei mit unterschiedlichen Neuroleptikaklassen behandelten Patienten, bezogen auf die Genotypen des His452Tyr Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. In Klammern Standardabweichung. P-Wert der Interaktion des Faktors Genotyp mit dem Messwiederholungsfaktor nach univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung (Messwiederholungsfaktor Untersuchungszeitpunkt)

Therapieansprechen in Relation zu Thr25Asn

Die Mittelwerte der PANSS Punkte der jeweiligen PANSS Kategorien, sowie die mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung ermittelten Signifikanzen sind in der Tabelle 22 dargestellt. Grafische Übersichten über die PANSS Punkteverläufe in den jeweiligen Kategorien sind in den jeweiligen Abschnitten abgebildet (Abb. 18 - 20).

PANSS General

Der Genotyp des Thr25Asn Polymorphismus hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Allgemeinsymptome (PANSS General) bei allen untersuchten Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraumes (p-Wert 0,6). Auch in den drei Neuroleptikagruppen (typische Neuroleptika, atypische Neuroleptika, typische und atypische Neuroleptika) sah ich keinen

signifikanten Einfluss der Genotypen auf die Allgemeinsymptomatik. Der Genotyp Asn25Asn, der in der Allgemeinbevölkerung sehr selten vorkommt, wurde in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten nachgewiesen. In der Gruppe der Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, wurde nur ein Patient mit dem Genotyp Thr25Asn untersucht. Die Krankheitsschwere bezüglich der Allgemeinsymptomatik zu Beginn der Untersuchung war zwischen den Trägern der verschiedenen Genvarianten nicht signifikant unterschiedlich, weder bei allen untersuchten Patienten noch in den drei Neuroleptikagruppen.

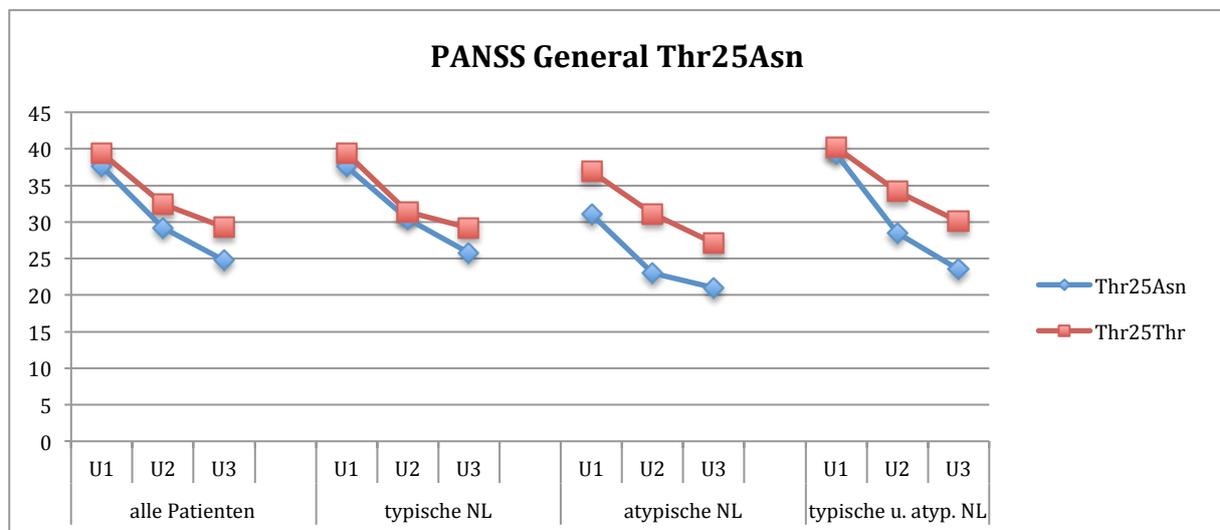


Abb. 18: Mittelwerte der Punkte der PANSS General Kategorie bezogen auf die Genotypen des Thr25Asn Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

PANSS Positiv

In der Gruppe aller untersuchter Patienten, unabhängig von der Mediaktion, zeigte sich eine Tendenz, dass Patienten mit dem Genotyp Thr25Thr die Positivsymptomatik schlechter bessern konnten (im Mittel um 7,7 Punkte) als Patienten mit dem Genotyp Thr25Asn (im Mittel um 12,1 Punkte). Der p-Wert lag hier knapp oberhalb der Signifikanzgrenze (p-Wert 0,054). Der Unterschied entstand hauptsächlich zwischen den Untersuchungszeitpunkten U2 und U3. Die Analyse nur bis zum Untersuchungszeitpunkt U2, in der 530 Patienten eingeschlossen werden konnten (ca. 30% mehr als bei der Analyse bis U3), ergab einen Signifikanzwert von $p=0,2$.

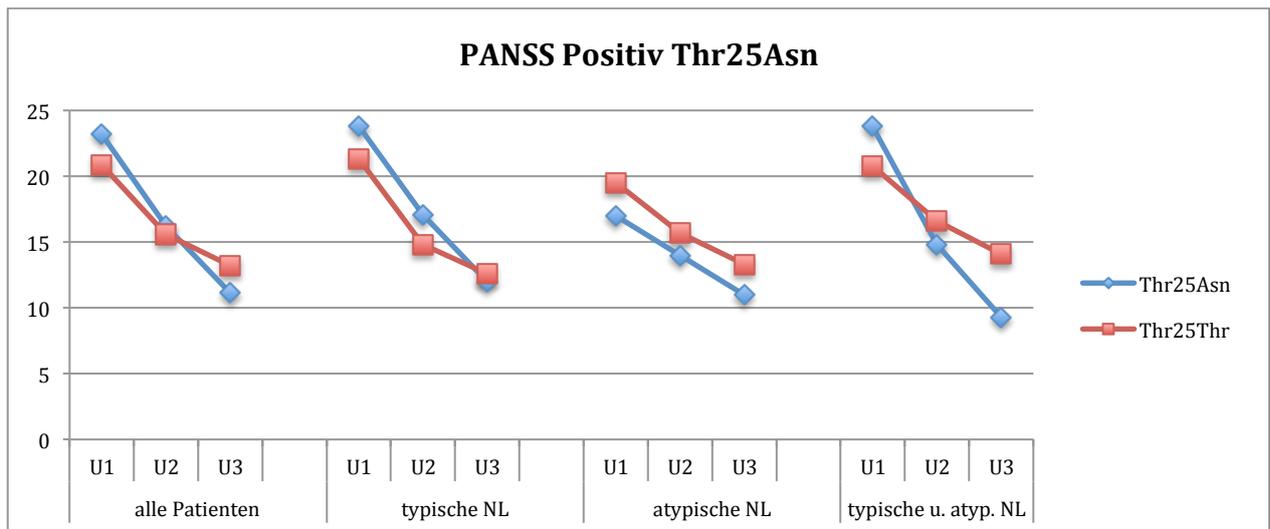


Abb. 19: Mittelwerte der Punkte der PANSS Positiv Kategorie bezogen auf die Genotypen des Thr25Asn Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

Ein signifikanter Einfluss des Genotyps des Thr25Asn Polymorphismus auf den Verlauf der Positivsymptomatik in den drei Neuroleptikagruppen (typische Neuroleptika, atypische Neuroleptika, typische und atypische Neuroleptika) konnte nicht nachgewiesen werden.

Ich konnte keinen signifikanten Unterschied der PANSS Positiv Punkte zum Untersuchungszeitpunkt U1 zwischen den Genotypen sehen, weder für alle Patienten, noch in den drei Neuroleptikagruppen (Signifikanzen nicht aufgeführt).

PANSS Negativ

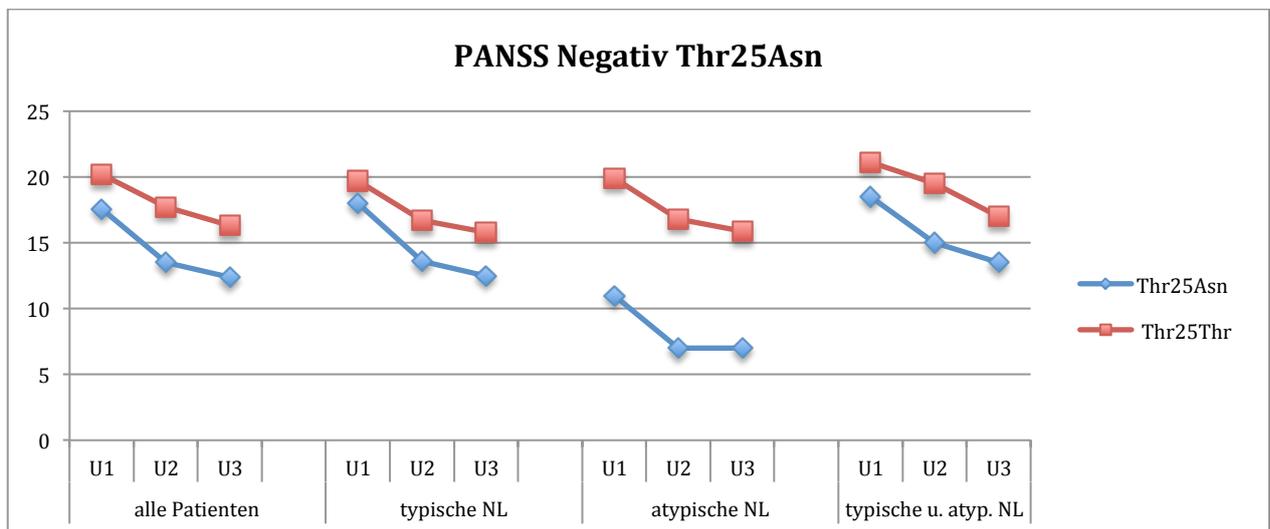


Abb. 20: Mittelwerte der Punkte der PANSS Negativ Kategorie bezogen auf die Genotypen des Thr25Asn Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

In keiner der in der Abbildung 20 aufgeführten Gruppen (alle Patienten, nur typische Neuroleptika, nur atypische Neuroleptika, sowohl typische als auch atypische Neuroleptika)

zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Genotyps auf den Verlauf der Negativsymptomatik unter der neuroleptischen Therapie (p-Wert siehe Tab. 22).

Die Krankheitsschwere zu Beginn der Untersuchung war in keiner der genannten Gruppen signifikant verschieden (Signifikanzen nicht aufgeführt).

typische Neuroleptika		Asn25Asn n= 0	Thr25Asn n= 8	Thr25Thr n= 201	p=
General	U1	--	37,6 (15,3)	39,4 (13,6)	0,8
	U2	--	30,4 (8,0)	31,4 (10,7)	
	U3	--	25,8 (7,8)	29,2 (11,3)	
Positiv	U1	--	23,8 (11,0)	21,3 (7,3)	0,3
	U2	--	17,1 (6,8)	14,8 (5,7)	
	U3	--	12,0 (4,5)	12,6 (5,5)	
Negativ	U1	--	18,0 (5,0)	19,7 (8,5)	0,7
	U2	--	13,6 (5,3)	16,7 (6,9)	
	U3	--	12,5 (4,4)	15,8 (7,3)	
atypische Neuroleptika		Asn25Asn n= 0	Thr25Asn n= 1	Thr25Thr n= 52	p=
General	U1	--	31,0	36,9 (12,5)	0,9
	U2	--	23,0	31,1 (9,8)	
	U3	--	21,0	27,1 (9,0)	
Positiv	U1	--	17,0	19,5 (7,0)	1,0
	U2	--	14,0	15,7 (6,1)	
	U3	--	11,0	13,3 (5,0)	
Negativ	U1	--	11,0	19,9 (8,4)	1,0
	U2	--	7,0	16,8 (6,7)	
	U3	--	7,0	15,9 (6,2)	
typische und atypische Neuroleptika		Asn25Asn n= 0	Thr25Asn n= 4	Thr25Thr n= 142	p=
General	U1	--	39,3 (9,9)	40,2 (12,0)	0,5
	U2	--	28,5 (8,7)	34,2 (10,1)	
	U3	--	23,5 (8,4)	30,1 (11,2)	
Positiv	U1	--	23,8 (6,4)	20,8 (6,9)	0,1
	U2	--	14,8 (1,3)	16,6 (6,2)	
	U3	--	9,3 (2,1)	14,1 (6,2)	
Negativ	U1	--	18,5 (1,7)	21,1 (8,4)	0,8
	U2	--	15,0 (2,8)	19,5 (8,1)	
	U3	--	13,5 (6,6)	17,0 (6,9)	

Tab. 22: Mittelwerte der Punkte der drei PANSS Kategorien in den drei mit unterschiedlichen Neuroleptikaklassen behandelten Patienten, bezogen auf die Genotypen des Thr25Asn Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. In Klammern Standardabweichung. P-Wert der Interaktion des Faktors Genotyp mit dem Messwiederholungsfaktor nach univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung (Messwiederholungsfaktor Untersuchungszeitpunkt)

Therapieansprechen in Relation zu 516CT

Die mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung ermittelten p-Werte sind in Tabelle 23 dargestellt. Grafische Übersichten über die PANSS Punkteverläufe in den jeweiligen Kategorien sind in den jeweiligen Abschnitten abgebildet (Abb. 21 – 23).

PANSS General

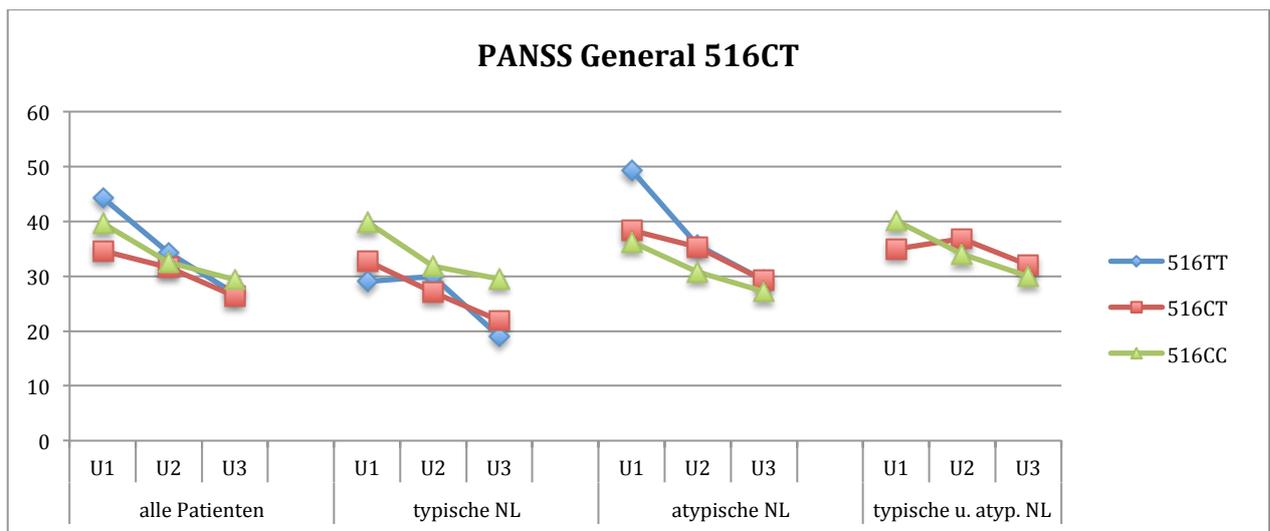


Abb. 21: Mittelwerte der Punkte der PANSS General Kategorie bezogen auf die Genotypen des 516CT Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

Ich konnte keinen signifikanten Einfluss des Genotyps auf die Verbesserung der Allgemeinsymptome unter der antipsychotischen Therapie sehen (p-Wert 0,4). Auch in den drei Neuroleptikagruppen hatten die Genotypen des 516CT Polymorphismus keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der PANSS General Punkte über den Beobachtungszeitraum (Tab. 23). Die Krankheitsschwere bezüglich der Allgemeinsymptome war in der Gruppe der Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, verschieden. Patienten mit dem Genotyp 516TT hatten deutlich höhere PANSS General Punktwerte als die Patienten mit den anderen Genotypen. Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich hier ein p-Wert knapp oberhalb der Signifikanzgrenze (p-Wert 0,055).

PANSS Positiv

Ich konnte keinen signifikanten Einfluss des Genotyps des 516CT Polymorphismus auf den Verlauf der Positivsymptomatik in der Gesamtgruppe der Patienten nachweisen (p-Wert 0,6). Auch in den drei Neuroleptikagruppen (typische Neuroleptika, atypische Neuroleptika, typische und atypische Neuroleptika) sah ich keinen signifikanten Einfluss (Tab. 23). In der Gruppe der Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, zeigte sich eine Tendenz, dass Patienten mit dem Genotyp 516TT die Positivsymptomatik eher bessern konnten als die Patienten mit den anderen Genotypen (p-Wert 0,06). Hier waren allerdings auch nur jeweils drei Patienten mit den Genotypen 516TT und 516CT vertreten. In der getrennten Analyse nur bis zum Untersuchungszeitpunkt U2, zeigte sich die Tendenz deutlich abgeschwächer (p-Wert 0,2).

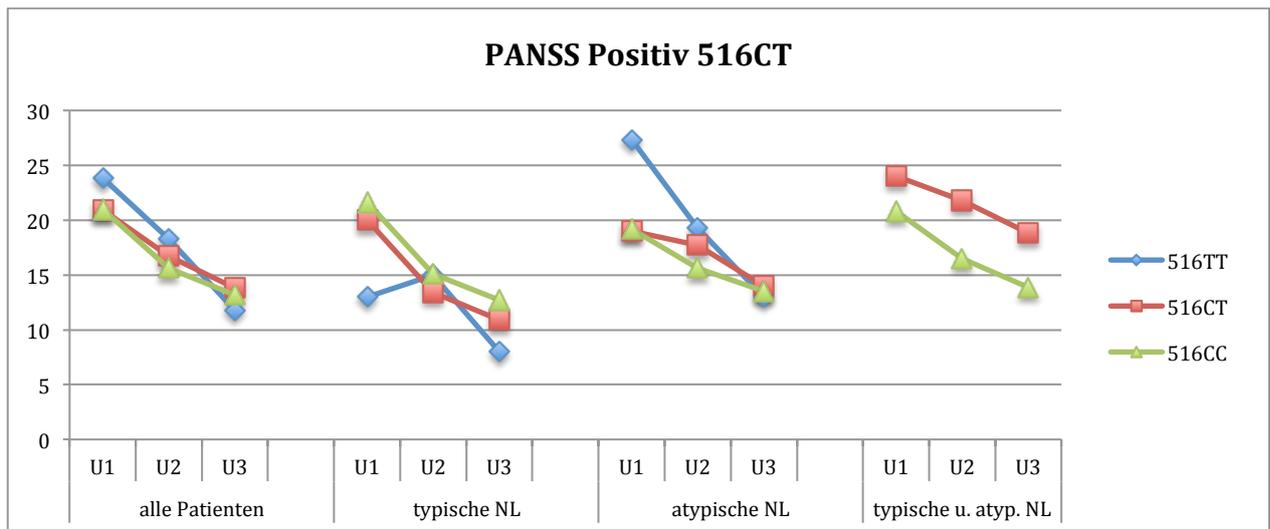


Abb. 22: Mittelwerte der Punkte der PANSS Positiv Kategorie bezogen auf die Genotypen des 516CT Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

Auffällig war auch die hohe PANSS Positiv Punktzahl zu Beginn der Studie an U1 in der Gruppe der Patienten mit dem Genotyp 516TT, was jedoch nicht zu einem signifikanten Unterschied in der Krankheitsschwere reichte (p-Wert 0,1).

PANSS Negativ

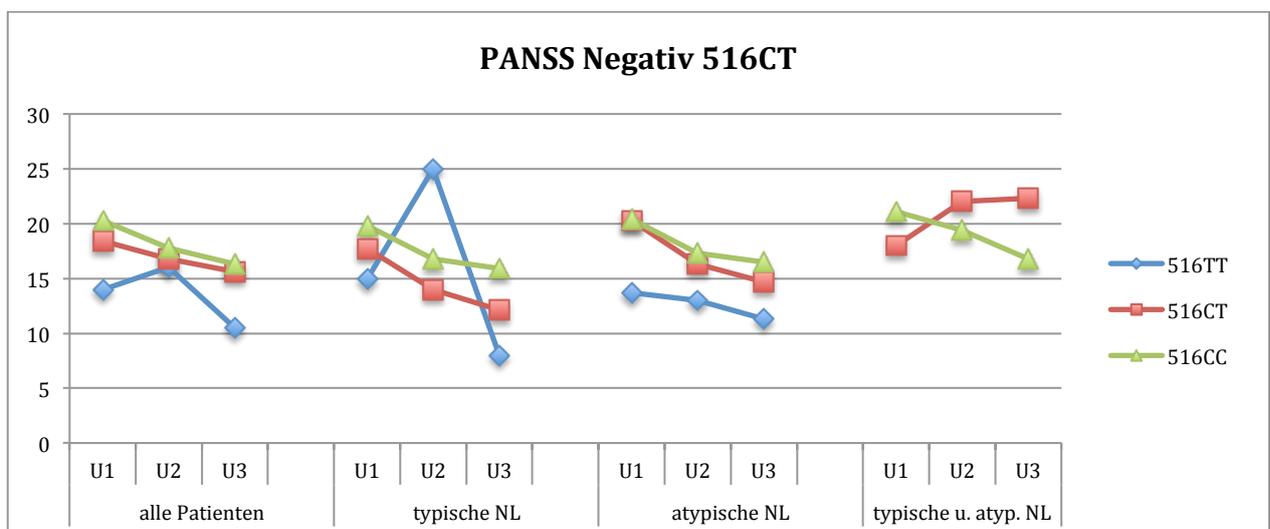


Abb. 23: Mittelwerte der Punkte der PANSS Negativ Kategorie bezogen auf die Genotypen des 516CT Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3. Gegenübergestellt sind allen Patienten die Patienten, die nur mit typischen, nur mit atypischen oder mit einer Mischung aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

Einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der PANSS Negativ hatte der Genotyp weder in der Gesamtgruppe der Patienten unabhängig von der Neuroleptikatherapie (p-Wert 0,5) noch in den nur mit typischen oder nur mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten (Tab. 23). Ich sah nur einen Patienten mit dem Genotyp 516TT, der nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden ist. Der Verlauf der Negativsymptome unter der Therapie mit typischen und atypischen Neuroleptika war zwischen den Patienten mit den Genotypen 516CT und 516CC signifikant

verschieden (p-Wert 0,04). Hier verschlechterte sich bei den Patienten mit dem Genotyp 516CT sogar die Negativsymptomatik. Die nur bis zum Untersuchungszeitpunkt U2 getrennte Analyse, in die ca. 20% mehr Patienten eingeschlossen werden konnten, zeigte keinen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,08). Bei der geringen Stichprobengröße von nur vier Patienten mit dem Genotyp 516CT ist hier in erster Linie von einem zufälligen Ergebnis auszugehen.

Einen signifikanten Unterschied zwischen den Genotypen in der Krankheitsschwere zum Untersuchungszeitpunkt U1 konnten ich für keine der Neuroleptikagruppen nachweisen.

typische Neuroleptika		516TT N= 1	516CT N= 7	516CC N= 204	p=
General	U1	29,0	32,7 (10,7)	39,9 (13,6)	0,8
	U2	30,0	27,0 (4,4)	31,8 (10,9)	
	U3	19,0	21,9 (3,3)	29,5 (11,3)	
Positiv	U1	13,0	20,0 (5,7)	21,6 (7,5)	0,7
	U2	15,0	13,4 (4,4)	15,1 (5,8)	
	U3	8,0	10,9 (4,0)	12,7 (5,4)	
Negativ	U1	15,0	17,7 (8,4)	19,8 (8,5)	0,1
	U2	25,0	14,0 (4,0)	16,8 (7,1)	
	U3	8,0	12,1 (4,0)	15,9 (7,3)	
atypische Neuroleptika		516TT N= 3	516CT N= 3	516CC N= 47	p=
General	U1	49,3 (7,5)	38,3 (12,5)	36,3 (12,1)	0,3
	U2	35,7 (15,3)	35,3 (9,8)	30,8 (9,4)	
	U3	29,3 (11,9)	29,3 (11,6)	27,2 (8,7)	
Positiv	U1	27,3 (5,9)	19,0 (1,0)	19,2 (6,9)	0,06
	U2	19,3 (4,7)	17,7 (3,5)	15,6 (6,1)	
	U3	13,0 (6,0)	14,0 (2,0)	13,5 (5,1)	
Negativ	U1	13,7 (8,3)	20,3 (11,7)	20,4 (8,4)	0,9
	U2	13,0 (6,6)	16,3 (8,1)	17,3 (7,1)	
	U3	11,3 (5,9)	14,7 (6,8)	16,5 (6,7)	
typische und atypische Neuroleptika		516TT N= 0	516CT N= 4	516CC N= 145	p=
General	U1	--	35,0 (6,7)	40,1 (12,0)	0,3
	U2	--	36,8 (12,6)	34,0 (10,1)	
	U3	--	32,0 (12,8)	30,0 (11,2)	
Positiv	U1	--	24,0 (4,2)	20,8 (6,9)	0,8
	U2	--	21,8 (6,6)	16,5 (6,1)	
	U3	--	18,8 (3,8)	13,9 (6,2)	
Negativ	U1	--	18,0 (8,4)	21,1 (8,3)	0,04
	U2	--	22,0 (11,9)	19,4 (8,0)	
	U3	--	22,3 (8,2)	16,8 (7,0)	

Tab. 23: Mittelwerte der Punkte der drei PANSS Kategorien in den drei mit unterschiedlichen Neuroleptikaklassen behandelten Patienten, bezogen auf die Genotypen des 516CT Polymorphismus zu den drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. In Klammern Standardabweichung. P-Wert der Interaktion des Faktors Genotyp mit dem Messwiederholungsfaktor nach univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung (Messwiederholungsfaktor Untersuchungszeitpunkt)

4.2.4 Dichotomisierung der PANSS

Zum Vergleichen meiner Ergebnisse mit denen früherer Studien unterteilte ich die Patienten anhand der Verbesserungen der PANSS Punkte in die Kategorien gute und schlechte Responder (siehe Kapitel 3.3).

In den folgenden Tabellen sind die Genotypverteilungen bezogen auf das Ansprechen in den Kategorien gute versus schlechte Responder dargestellt. Es wurden in der Regel der homozygote Genotyp für das als rezessiv betrachtete Variantenallel gegen die beiden anderen Genotypen (Heterozygot und homozygot für das Wildtypallel) gestellt. So erhielt ich für die Berechnung der Odds Ratios die notwendigen Vierfeldertafeln.

Polymorphismus 102T/C

Hier zeigte sich in den Symptomkategorien PANSS General und PANSS Positiv in der Gruppe der Patienten mit den Genotypen 102TT und 102CT der Trend, dass sie schlechter auf eine antipsychotische Therapie ansprechen als die Patienten mit dem Genotyp 102CC. Es wurden allerdings in keiner Kategorie signifikante Unterschiede gesehen.

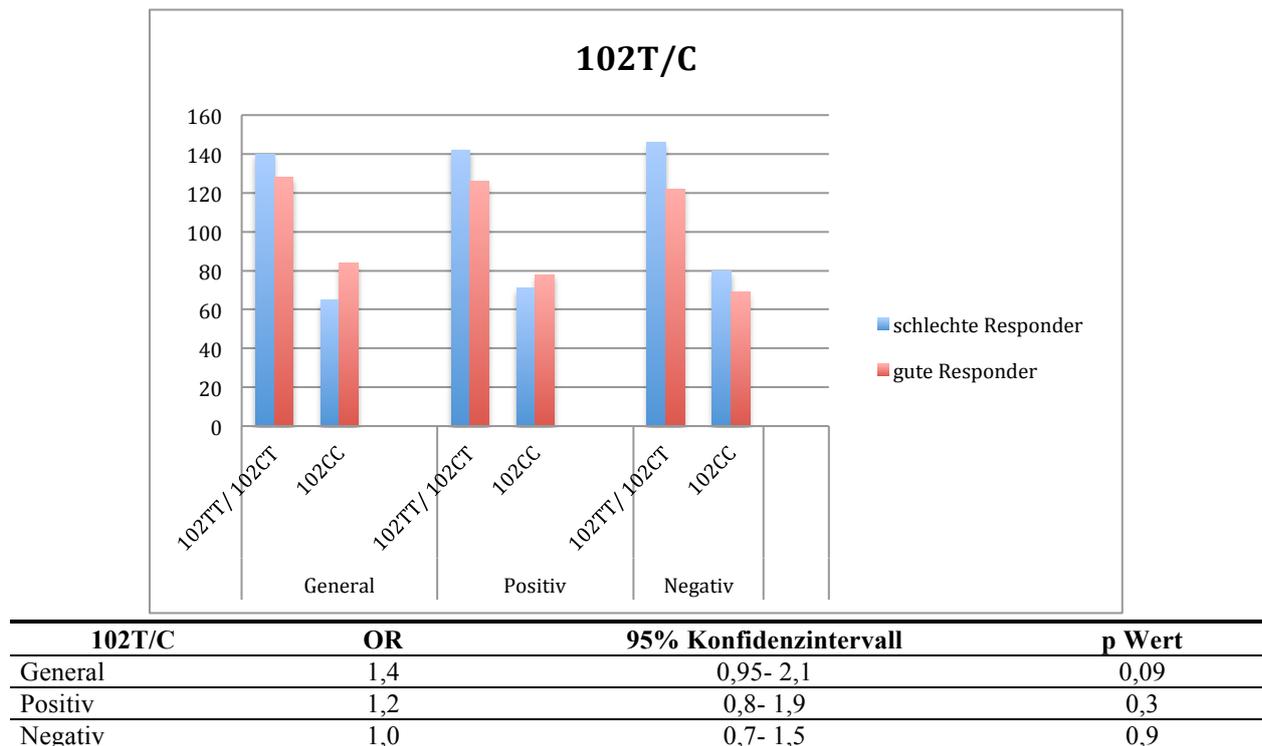
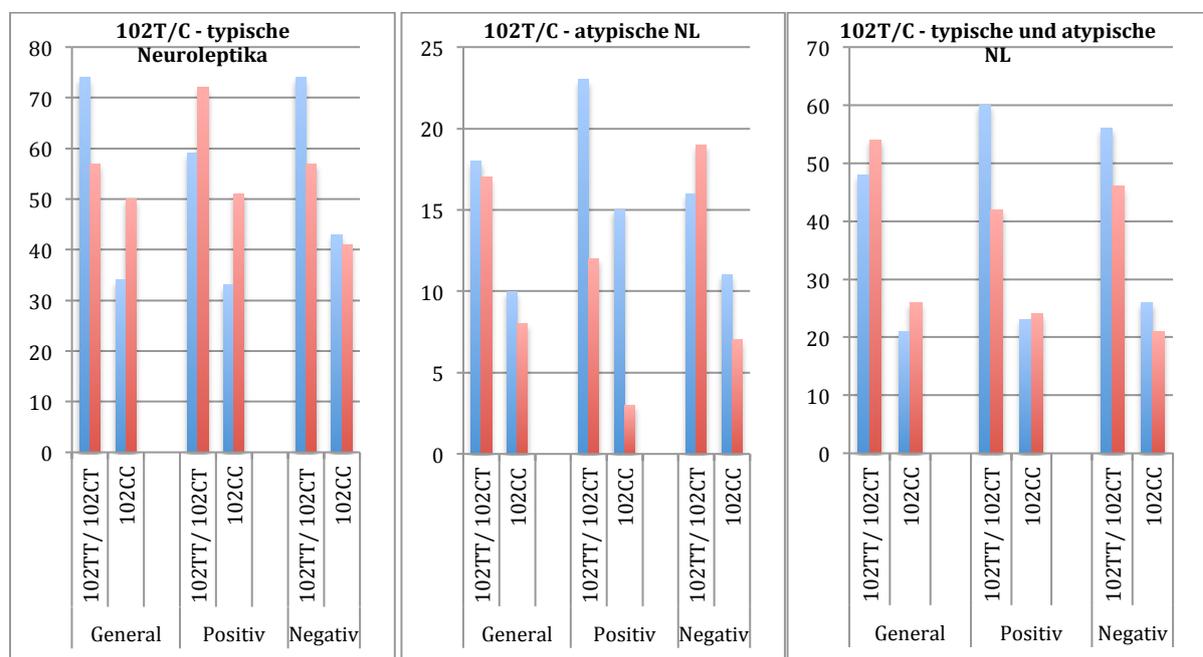


Abb. 24/ Tab. 24: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit den Genotypen 102TT/ 102CT mit 102CC in der Gruppe der guten (rot) bzw. schlechten (blau) Responder in Bezug auf die Allgemeinsymptome (PANSS General - links), auf die Positivsymptome (PANSS Positiv – Mitte) und auf die Negativsymptome (PANSS Negativ – rechts). In der Tabelle unten die entsprechenden Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall, sowie die mittels Pearson Chi-Quadrat-Test errechneten p-Werte.

Die jeweiligen p-Werte sind in der Tabelle 24 dargestellt. Die Auswertung des durch PANSS beurteilten Therapieansprechens mittels Dichotomisierung steht im Einklang mit der oben dargestellten direkten Auswertung der PANSS Punkteverbesserung. Dort zeigten auch die Patienten mit dem Genotyp 102CC die höchste Punkteverbesserung, wenn auch nicht signifikant. In den folgenden Tabellen sind die Patienten mit den verschiedenen Neuroleptikagruppen gegenübergestellt. Es fiel auf, dass die mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten mit den Genotypen 102TT und 102CT in allen 3 Symptomkategorien (PANSS General, PANSS Positiv, PANSS Negativ) häufiger schlechte Responder waren als die Patienten mit dem Genotyp 102CC. Für die Allgemeinsymptome (PANSS General) erreichte dies auch eine Signifikanz (p-Wert 0,02; OR 1,9; KI 1,1- 3,3; Abb. 25).



102T/C -typische NL	OR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
General	1,9	1,1- 3,3	0,02
Positiv	1,2	0,7- 2,2	0,4
Negativ	1,2	0,7- 2,2	0,5
atypische NL			
General	0,9	0,3- 2,7	0,8
Positiv	0,4	0,1- 1,6	0,2
Negativ	0,5	0,2- 1,7	0,3
typische und atypische NL			
General	1,1	0,6- 2,2	0,9
Positiv	1,5	0,7- 3,0	0,3
Negativ	1,0	0,5- 2,0	1,0

Abb. 25/ Tab. 25: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit den Genotypen 102TT/ 102CT mit 102CC in der Gruppe der guten (rot) bzw. schlechten (blau) Responder in Bezug auf die Allgemeinsymptome (PANSS General - links), auf die Positivsymptome (PANSS Positiv – Mitte) und auf die Negativsymptome (PANSS Negativ – rechts). Dargestellt sind die Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind (linkes Balkendiagramm), die Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind (Mitte), sowie die Patienten, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind (rechts). Kursiv dargestellt die signifikanten Ergebnisse. In der Tabelle unten die entsprechenden Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall, sowie die mittels Pearson Chi-Quadrat-Test errechneten p-Werte.

Hier waren bei den Patienten mit den Genotypen 102TT und 102CT ca. doppelt so häufig schlechte Responder vertreten wie bei den Patienten mit dem Genotyp 102CC. Bei den mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten zeigte sich ein gegensätzlicher Trend: Hier lagen die Odds Ratios sämtlich unter 1, d.h. dass in allen drei Symptomkategorien die Patienten mit dem Genotyp 102CC häufiger schlecht auf die antipsychotische Therapie ansprachen als die Patienten mit den Genotypen 102TT und 102CT. Eine Signifikanz konnte ich hier nicht nachweisen. Die entsprechenden p-Werte und Odds Ratios sind in Tabelle 25 aufgeführt. Die Häufigkeiten der Patienten, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, entsprachen wieder denen der Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind.

Polymorphismus His452Tyr

Zwischen den Genotypen Tyr452Tyr/ His452Tyr und His452His sah ich keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede im Therapieansprechen. Für alle Patienten ist dies in der Abbildung 26 grafisch dargestellt. Die entsprechenden p-Werte und Odds Ratios sind dort ebenso aufgeführt. In beiden Genotypgruppen waren die Anteile der guten und schlechten Responder annähernd gleich verteilt.

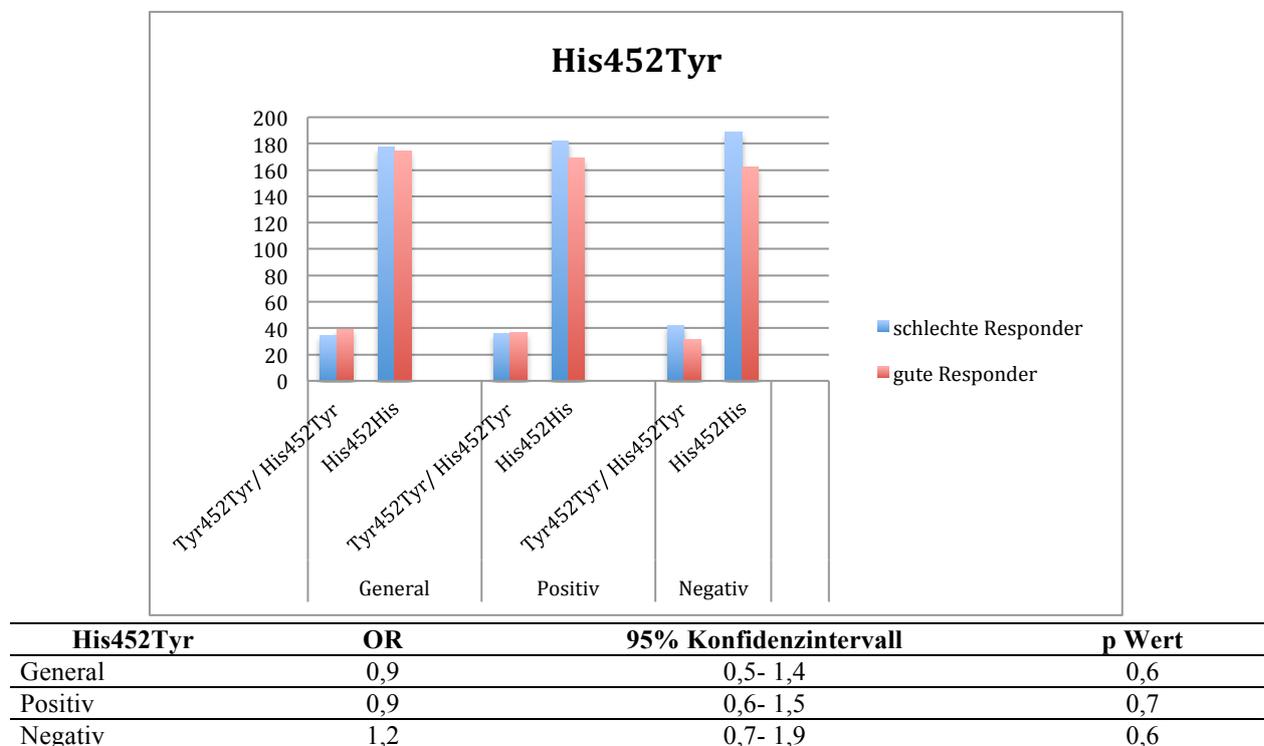
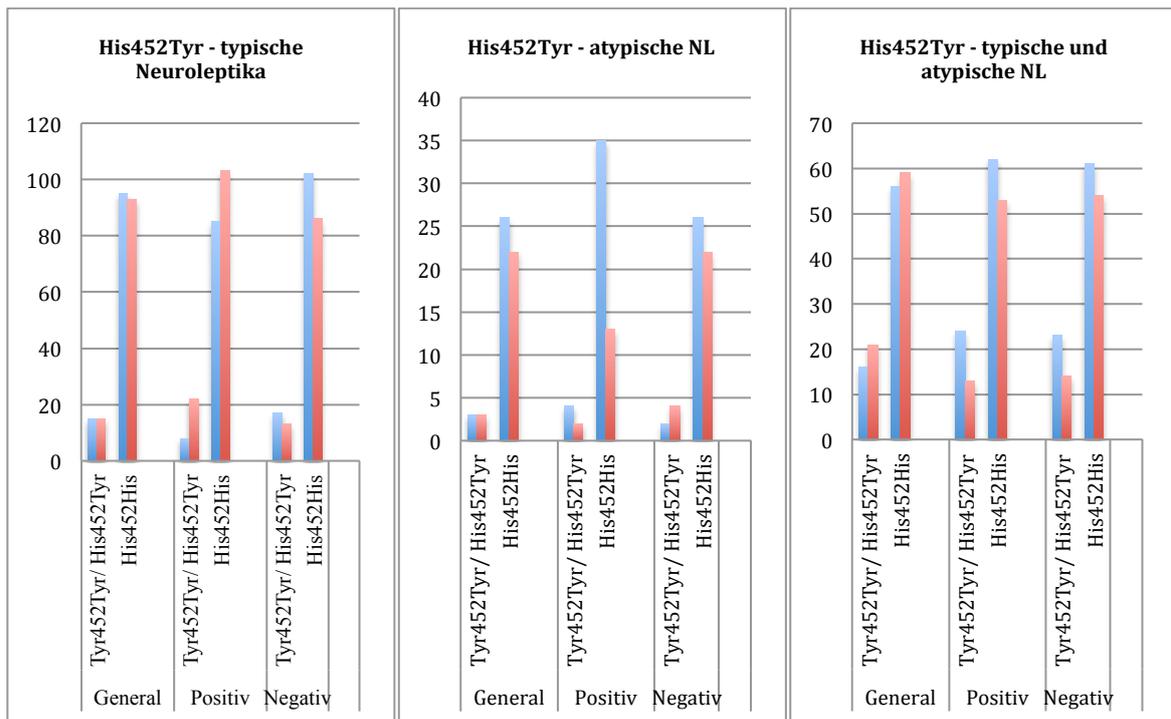


Abb. 26/ Tab. 26: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit den Genotypen Tyr452Tyr/ His452Tyr mit His452His in der Gruppe der guten (rot) bzw. schlechten (blau) Responder in Bezug auf die Allgemeinsymptome (PANSS General - links), auf die Positivsymptome (PANSS Positiv – Mitte) und auf die Negativsymptome (PANSS Negativ – rechts). In der Tabelle unten die entsprechenden Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall, sowie die mittels Pearson Chi-Quadrat-Test errechneten p-Werte.

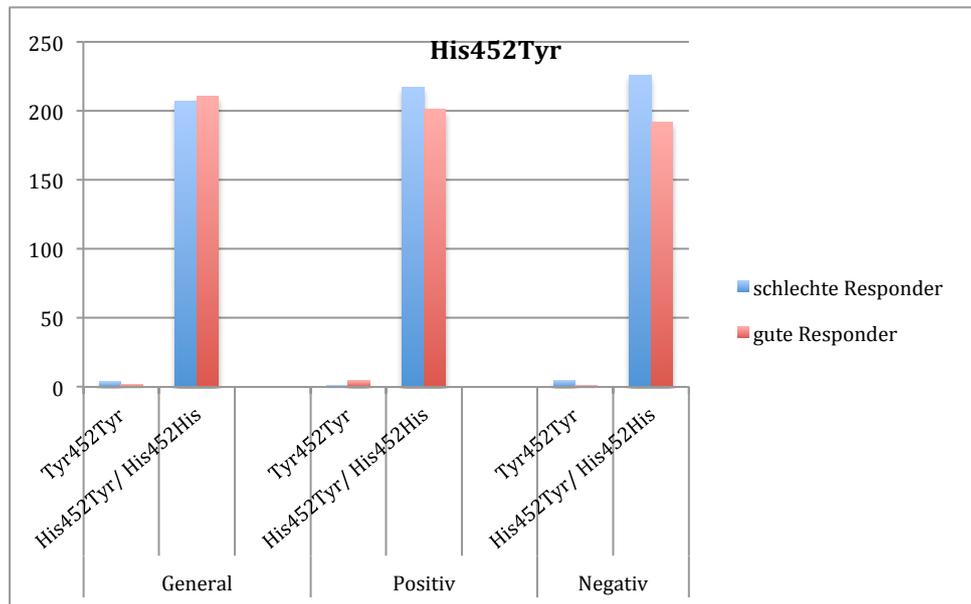


typische NL	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
General	1,0	0,5- 2,1	1,0
Positiv	0,4	0,2- 1,0	0,1
Negativ	1,1	0,5- 2,4	0,8
atypische NL			
General	0,9	0,2- 4,6	1,0
Positiv	0,7	0,1- 4,6	1,0
Negativ	0,4	0,1- 2,5	0,4
typ.u. atyp. NL			
General	0,8	0,4- 1,7	0,6
Positiv	1,6	0,7- 3,4	0,2
Negativ	1,5	0,7- 3,1	0,3

Abb. 27/ Tab. 27: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit den Genotypen Tyr452Tyr/ His452Tyr mit His452His in der Gruppe der guten (rot) bzw. schlechten (blau) Responder in Bezug auf die Allgemeinsymptome (PANSS General - links), auf die Positivsymptome (PANSS Positiv – Mitte) und auf die Negativsymptome (PANSS Negativ – rechts). Dargestellt sind die Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind (linkes Balkendiagramm), die Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind (Mitte), sowie die Patienten, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind (rechts). In der Tabelle unten die entsprechenden Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall, sowie die mittels Pearson Chi-Quadrat-Test errechneten p-Werte.

Unter der Annahme, dass das Tyr452 Allel rezessiv ist, also nur der für dieses Allel homozygote Genotyp einen Einfluss auf das Therapieansprechen haben könnte, führte ich auch eine statistische Auswertung durch, bei der der Genotyp Tyr452Tyr gegen die anderen beiden Genotypen (His452Tyr und His452His) gestellt wurde. Hier konnte ich einen Trend nachweisen, dass Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr in Bezug auf die Allgemeinsymptome (PANSS General, OR 2,0; KI 0,4- 11,3) und die Negativsymptome (PANSS Negativ, OR 4,3; KI 0,5- 36,7) häufiger schlecht auf die antipsychotische Therapie ansprachen. Bezüglich der Positivsymptome zeigte sich ein gegensätzlicher Trend: Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr sprachen besser auf die Therapie an (OR 0,2; KI 0,02- 1,6). Ein signifikanter Unterschied konnte allerdings in keiner Symptomkategorie nachgewiesen werden. Die entsprechenden p-Werte, die

mittels Fishers exaktem Test errechnet wurden, sowie die Odds Ratios sind in der Tabelle 28 dargestellt. Entsprechend des sehr seltenen Auftretens des Tyr452 Allels in der Bevölkerung habe ich hier nur sechs Patienten mit dem für dieses Allel homozygoten Genotyp untersucht.



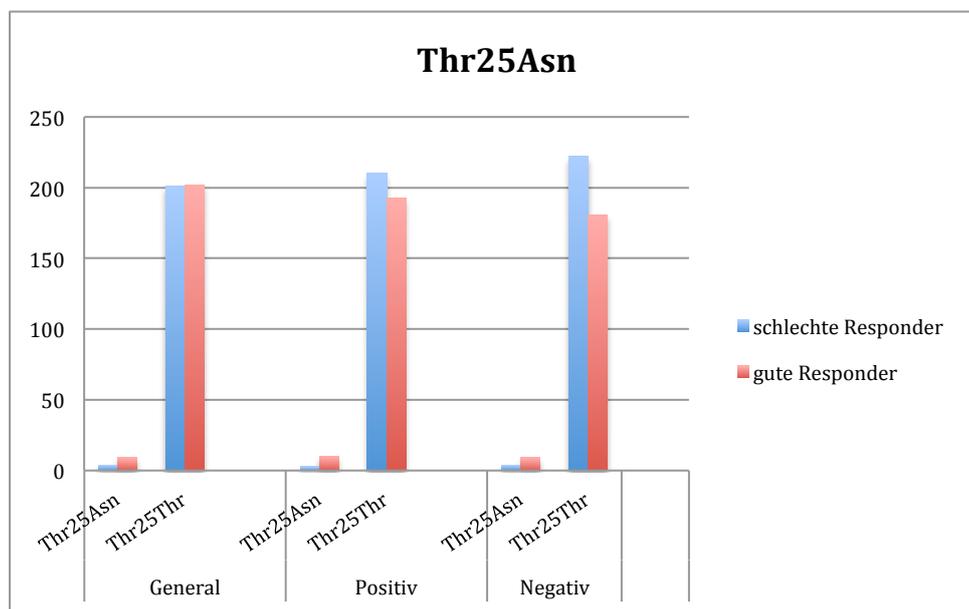
His452Tyr	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
General	2,0	0,4- 11,3	0,5
Positiv	0,2	0,02- 1,6	0,1
Negativ	4,3	0,5- 36,7	0,2

Abb. 28/ Tab. 28: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr mit den Patienten mit den Genotypen His452Tyr und His452His in der Gruppe der guten (rot) bzw. schlechten (blau) Responder in Bezug auf die Allgemeinsymptome (PANSS General - links), auf die Positivsymptome (PANSS Positiv – Mitte) und auf die Negativsymptome (PANSS Negativ – rechts). Darunter in der Tabelle entsprechende Odds Ratios (OR) mit 95%igem Konfidenzintervall für Tyr452Tyr und schlechte Responder, sowie p-Werte errechnet mit Pearsons Chi-Quadrat

Den o.g. Trend konnte ich bestätigen bei der getrennten Betrachtung der mit unterschiedlichen Neuroleptikaklassen behandelten Patienten. Sowohl in der Gruppe der nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten als auch in der Gruppe der mit typischen und atypischen Neuroleptika behandelten Patienten sprachen die Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr in Bezug auf die Allgemeinsymptome und die Negativsymptome schlechter an als die Patienten mit den Genotypen His452Tyr und His452His. In diesen Gruppen wurden allerdings nur jeweils drei Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr untersucht. Alle drei Patienten mit diesem Genotyp sprachen bezüglich der Positivsymptomatik gut und bezüglich der Negativsymptomatik schlecht auf die Therapie mit typischen Neuroleptika an. In der Gruppe der Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, fanden sich keine mit dem Genotyp Tyr452Tyr, so dass hier eine statistische Auswertung nicht möglich war. Auf eine ausführliche Darstellung der Werte habe ich daher hier verzichtet.

Polymorphismus Thr25Asn

Im Polymorphismus Thr25Asn sind keine Patienten mit dem Genotyp Asn25Asn (homozygot für Variante) untersucht worden. Beim Vergleich der heterozygoten Patienten (Thr25Asn) mit den für den Wildtyp homozygoten Patienten (Thr25Thr) konnte ich einen Trend nachweisen, dass bezüglich aller drei Symptomkategorien (PANSS General, PANSS Positiv, PANSS Negativ) die Patienten mit dem Genotyp Thr25Asn häufiger gut auf die antipsychotische Therapie ansprachen als die Patienten mit dem Genotyp Thr25Thr (homozygot für Wildtyp). Es zeigte sich ein Signifikanzwert kleiner 0,05 (p-Wert 0,04). Die Odds Ratio war bei einem 95%igen Konfidenzintervall, das die eins mit einschloss, allerdings nicht signifikant.



Thr25Asn	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
General	0,5	0,1- 1,5	0,2
Positiv	0,3	0,08- 1,0	0,04
Negativ	0,4	0,1- 1,2	0,08

Abb. 29/ Tab. 29: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit dem Genotyp Thr25Asn mit den Patienten mit dem Genotyp Thr25Thr in der Gruppe der guten (rot) bzw. schlechten (blau) Responder in Bezug auf die Allgemeinsymptome (PANSS General - links), auf die Positivsymptome (PANSS Positiv – Mitte) und auf die Negativsymptome (PANSS Negativ – rechts). Darunter in der Tabelle entsprechende Odds Ratios (OR) mit 95%igem Konfidenzintervall, sowie p-Werte errechnet mit Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Die Einzelbetrachtung der Patienten, die mit unterschiedlichen Neuroleptikaklassen behandelt worden sind, konnte den o.g. Trend bestätigen. Außer bei den Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, sprachen in den anderen Therapiegruppen die heterozygoten Patienten (Thr25Asn) bezüglich aller drei Symptomkategorien besser auf die Therapie an. In der Gruppe der nur mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten gab es bezüglich der Allgemeinsymptome und der Negativsymptome keine heterozygoten Patienten, die schlecht auf die Therapie ansprachen und bezüglich der Positivsymptome keine heterozygoten

Patienten, die gut auf die Therapie ansprachen. Allerdings gab es in dieser Therapiegruppe auch nur einen Patienten mit dem heterozygoten Genotyp.

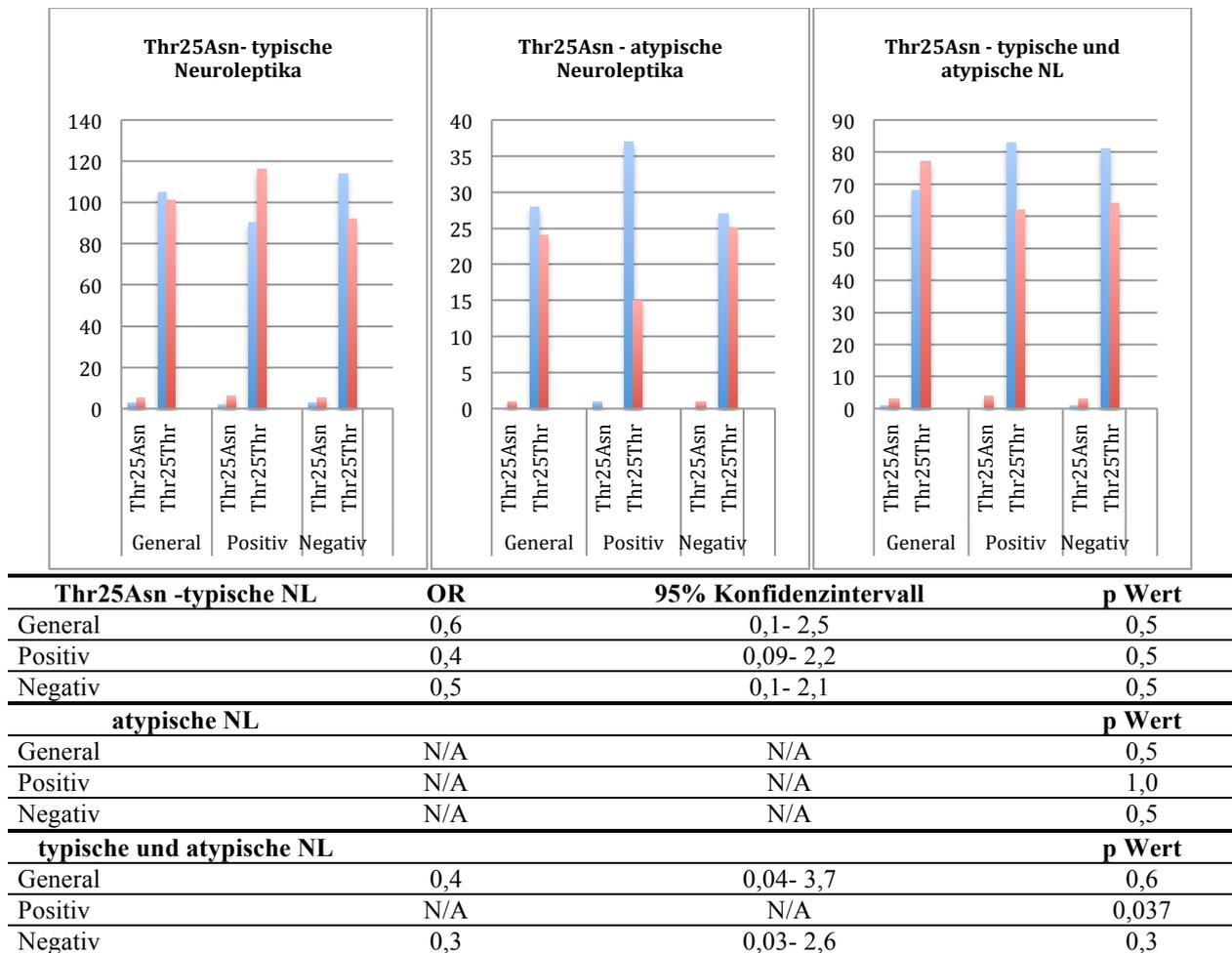
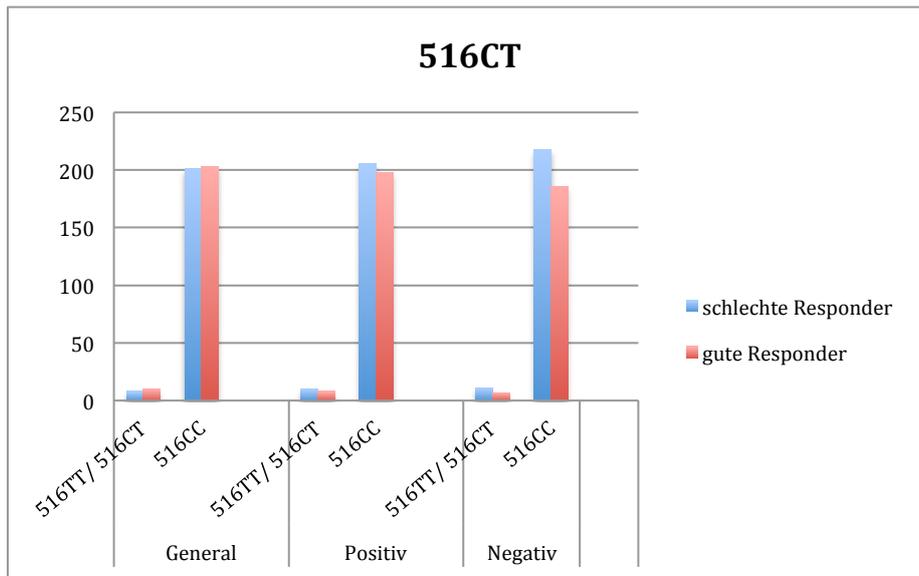


Abb. 30/ Tab. 30: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit den Genotypen Thr25Asn mit Thr25Thr in der Gruppe der guten (rot) bzw. schlechten (blau) Responder in Bezug auf die Allgemeinsymptome (PANSS General - links), auf die Positivsymptome (PANSS Positiv – Mitte) und auf die Negativsymptome (PANSS Negativ – rechts). Dargestellt sind die Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind (linkes Balkendiagramm), die Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind (Mitte), sowie die Patienten, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind (rechts). In der Tabelle unten die entsprechenden Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall, sowie die mittels Pearsons Chi-Quadrat-Test errechneten p-Werte.

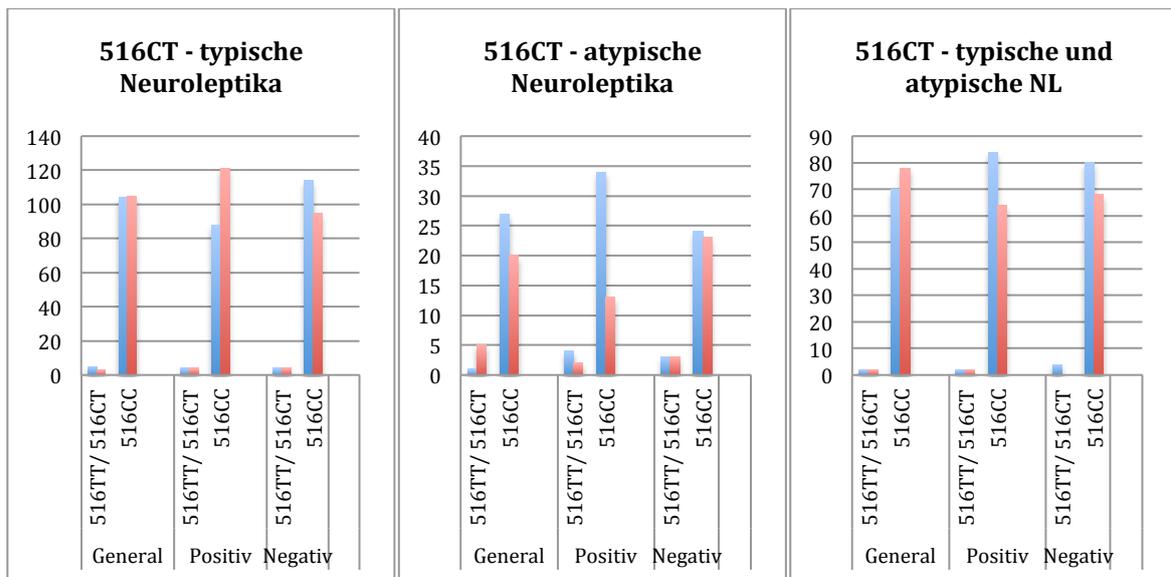
Polymorphismus 516CT

Für den Polymorphismus 516CT konnte ich keine signifikanten Verteilungsunterschiede der Genotypen 516TT/ 516CT bzw. 516CC im Therapieansprechen auf eine antipsychotische Therapie sehen. Die Betrachtung aller Patienten, die mittels der PANSS beurteilt worden sind, zeigte, dass die Patienten mit den Genotypen 516TT und 516CT bezüglich der Positivsymptome (OR 1,2; KI 0,5- 3,1; p= 0,7) und der Negativsymptome (OR 1,3; KI 0,5- 3,5; p= 0,6) etwas häufiger schlecht auf die Therapie ansprachen als die Patienten mit dem Genotyp 516CC. Die Allgemeinsymptome hingegen wurden von den Patienten mit dem Genotyp 516CC etwas schlechter beeinflusst (OR 0,8; KI 0,3- 2,1; p= 0,7).



516CT	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
General	0,8	0,3- 2,1	0,7
Positiv	1,2	0,5- 3,1	0,7
Negativ	1,3	0,5- 3,5	0,6

Abb. 31/ Tab. 31: Darstellung der absoluten Häufigkeiten der schlechten (blau) bzw. guten (rot) Responder verglichen innerhalb der Gruppe der Patienten mit den Genotypen 516TT/ 516CT, sowie der Gruppe der Patienten mit dem Genotyp 516CC. Die Tabelle stellt die errechneten Odds Ratios (OR) dar mit 95%igem Konfidenzintervall, sowie den mittels Pearson Chi-Quadrat-Test errechneten p-Wert.



516CT -typische NL	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
General	1,7	0,4- 7,2	0,7
Positiv	1,4	0,3- 5,7	0,7
Negativ	0,8	0,2- 3,4	1,0
atypische NL			
General	0,2	0,02- 1,4	0,09
Positiv	0,8	0,1- 4,7	1,0
Negativ	1,0	0,2- 5,2	1,0
typische und atypische NL			
General	1,1	0,2- 8,1	1,0
Positiv	0,8	0,1- 5,6	1,0
Negativ	N/A	N/A	0,1

Abb. 32/ Tab. 32: Vergleich der Häufigkeiten der Patienten mit den Genotypen 516TT/ 516CT mit 516CC in der Gruppe der guten (rot) bzw. schlechten (blau) Responder in Bezug auf die Allgemeinsymptome (PANSS General - links), auf die Positivsymptome (PANSS Positiv - Mitte)

und auf die Negativsymptome (PANSS Negativ – rechts). Dargestellt sind die Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind (linkes Balkendiagramm), die Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind (Mitte), sowie die Patienten, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind (rechts). In der Tabelle unten die entsprechenden Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall, sowie die mittels Pearson Chi-Quadrat-Test errechneten p-Werte.

Bei der getrennten Betrachtung der Therapiegruppen (typische Neuroleptika, atypische Neuroleptika oder typische und atypische Neuroleptika) zeigten sich auch keine signifikanten Verteilungsunterschiede im Therapieansprechen zwischen den genannten Genotypgruppen.

Der Vergleich der Häufigkeiten der guten (blau) oder schlechten (rot) Responder innerhalb der genannten Genotypgruppen, sowie die entsprechenden Odds Ratios und p-Werte, die mittels Pearsons Chi-Quadrat-Test bzw. Fishers exaktem Test errechnet wurden, sind in der Abbildung 32 und der Tabelle 32 dargestellt.

4.2.5 Therapieansprechen beurteilt durch „Globale Einschätzung“

Mittels der dreistufigen Skala zur globalen Einschätzung wurde bei 660 Patienten der Therapieerfolg der antipsychotischen Therapie am Ende des Untersuchungszeitraumes beurteilt. Insgesamt zeigten 100 Patienten (15,2%) einen chronischen Verlauf, 423 Patienten (64,1%) eine Teilremission und 137 Patienten (20,8%) eine Vollremission. Bezogen auf die Genotypen der einzelnen Polymorphismen des 5-HT_{2A}-Rezeptorgens ist die „Globale Einschätzung“, nach Polymorphismen getrennt, in den Tabellen 33 - 36 dargestellt. Die p-Werte sind mittels Chi-Quadrat-Test zwischen den Merkmalen Genotyp und „Globale Einschätzung“ errechnet worden. Bei erwarteten Zellenhäufigkeiten von < 5 in mehr als 20% der Zellen führte ich den exakten Test nach Fisher durch. Im Folgenden sind die Ergebnisse der vier untersuchten Polymorphismen dargestellt:

Polymorphismus 102T/C:

Es zeigt sich ein Trend, dass die Patienten mit dem homozygoten Genotyp für den Wildtyp (102CC) relativ mehr Vollremissionen (24,2%) zeigen als die Patienten mit den anderen beiden

102T/C	Homozygot für Variante	Heterozygot	Homozygot für Wildtyp	Alle Patienten mit Psychosen
n= 651	104	340	207	660
Chronischer Verlauf	7 (6,7%)	59 (17,4%)	29 (14,0%)	100 (15,2%)
Teilremission	77 (74,0%)	215 (63,2%)	128 (61,8%)	423 (64,1%)
Vollremission	20 (19,2%)	66 (19,4%)	50 (24,2%)	137 (20,8%)
p-Wert	0,049			

Tab. 33: Therapieansprechen nach globaler Einschätzung in Bezug auf die Genotypen des 102T/C-Polymorphismus. Signifikanzen wurden mittels Chi-Quadrat-Test errechnet. In Klammern relative Spaltenhäufigkeiten in Prozent. Zum Vergleich Darstellung der globalen Einschätzung aller untersuchter Patienten mit Psychosen.

Genotypen (19,2% bzw. 19,4%). Der chronische Verlauf kam bei den Patienten mit dem homozygoten Genotyp für die Variante seltener vor (6,7%) als bei den Patienten mit den anderen beiden Genotypen (17,4% bzw. 14,0%) und auch im Vergleich zu allen Patienten (15,2%). Bei einem p-Wert von 0,049 ist die Verteilung des Therapieansprechens innerhalb der Genotypen knapp signifikant unterschiedlich (Tab. 33).

Polymorphismus His452Tyr:

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der globalen Einschätzung bezogen auf den Genotyp nachgewiesen werden (Tab. 34).

His452Tyr	Homozygot für Variante	Heterozygot	Homozygot für Wildtyp	Alle Patienten
n= 659	5	102	552	660
Chronischer Verlauf	1 (20,0%)	15 (14,7%)	83 (15,0%)	100 (15,2%)
Teilremission	1 (20,0%)	68 (66,7%)	354 (64,1%)	423 (64,1%)
Vollremission	3 (60,0%)	19 (18,6%)	115 (20,8%)	137 (20,8%)
p-Wert	0,2			

Tab. 34: Therapieansprechen nach globaler Einschätzung in Bezug auf die Genotypen des His452Tyr Polymorphismus. 33,3% der Zellen haben eine erwartete Häufigkeit von < 5, daher wurde der exakte Test nach Fisher zur statistischen Auswertung gewählt. In Klammern relative Spaltenhäufigkeiten in Prozent. Zum Vergleich Darstellung der globalen Einschätzung aller untersuchter Patienten mit Psychosen.

Polymorphismus Thr25Asn:

Hier wurden chronische Verläufe bei den Patienten mit dem heterozygoten Genotyp seltener beschrieben (9,1%) als bei den Patienten mit dem für den Wildtyp homozygoten Genotyp (14,8%) und auch als bei allen Patienten mit Psychosen (15,2%). Bei dem seltenen Auftreten des Variantenallels in diesem Polymorphismus habe ich nur 22 Patienten mit dem heterozygoten Genotyp untersucht, wovon nur zwei Patienten einen chronischen Verlauf hatten. Aufgrund der geringen Fallzahl waren die beschriebenen Unterschiede nicht signifikant (p-Wert 0,8).

Thr25Asn	Homozygot für Variante	Heterozygot	Homozygot für Wildtyp	Alle Patienten
n= 651	0	22	629	660
Chronischer Verlauf	0	2 (9,1%)	93 (14,8%)	100 (15,2%)
Teilremission	0	16 (72,7%)	404 (64,2%)	423 (64,1%)
Vollremission	0	4 (18,2%)	132 (21,0%)	137 (20,8%)
p-Wert	0,8			

Tab. 35: Therapieansprechen nach globaler Einschätzung in Bezug auf die Genotypen des Thr25Asn Polymorphismus. 33,3% der Zellen haben eine erwartete Häufigkeit von < 5, daher wurde der exakte Test nach Fisher zur statistischen Auswertung gewählt. In Klammern relative Spaltenhäufigkeiten in Prozent. Zum Vergleich Darstellung der globalen Einschätzung aller untersuchter Patienten mit Psychosen.

Polymorphismus 516C/T:

Auch bei diesem Polymorphismus ist das Variantenallel sehr selten, so dass die deutlich geringere Anzahl an Vollremissionen (10,7%) bei den Patienten mit dem heterozygoten Genotyp

gegenüber den Patienten mit dem homozygoten Genotyp für den Wildtyp (21,2%) nicht signifikant ist (p-Wert 0,3).

516C/T	Homozygot für Variante	Heterozygot	Homozygot für Wildtyp	Alle Patienten
n= 657	3	28	626	660
Chronischer Verlauf	1 (33,3%)	5 (17,9%)	92 (14,7%)	100 (15,2%)
Teilremission	1 (33,3%)	20 (71,4%)	401 (64,1%)	423 (64,1%)
Vollremission	1 (33,3%)	3 (10,7%)	133 (21,2%)	137 (20,8%)
p-Wert	0,3			

Tab. 36: Therapieansprechen nach globaler Einschätzung in Bezug auf die Genotypen des 516C/T Polymorphismus. 44,4% der Zellen haben eine erwartete Häufigkeit von < 5 , daher wurde der exakte Test nach Fisher zur statistischen Auswertung gewählt. In Klammern relative Spaltenhäufigkeiten in Prozent. Zum Vergleich Darstellung der globalen Einschätzung aller untersuchter Patienten mit Psychosen.

4.2.6 Therapieansprechen bewertet durch „Globale Einschätzung“ bezogen auf die Neuroleptikatherapie

In den Tabellen 37 bis 40 sind die Bewertungen mittels Globaler Einschätzung der Patienten, die mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind den Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind, sowie den Patienten, die sowohl mit atypischen als auch mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind, gegenübergestellt. Nach Polymorphismen geordnet, sind für jede Patientengruppe die entsprechenden Tabellen mit Angabe der p-Werte nach Pearsons Chi-Quadrat bzw. Fishers exaktem Test unten aufgeführt.

Ein signifikanter Einfluss der Genotypen auf den durch „Globale Einschätzung“ beurteilten Therapieverlauf ist bei dem Polymorphismus 102T/C in der Gruppe der sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten nachgewiesen worden (p-Wert 0,048; Tab. 37). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Bewertung zwischen den Genotypen 102TT und 102TC (p-Wert 0,02, Fishers exakter Test) sowie zwischen 102TT und 102CC (p-Wert 0,02, Pearsons Chi-Quadrat-Test, Daten nicht aufgeführt). Auffällig war die relativ geringe Fallzahl in der Gruppe der Patienten mit dem Genotyp 102TT. Unter diesen 27 Patienten wurde kein Patient mit chronischem Verlauf gesehen.

In der gleichen Patientengruppe zeigte sich ein grenzwertiger p-Wert von 0,05 bei dem Polymorphismus His452Tyr. Signifikant waren die Unterschiede in der Bewertung zwischen den Genotypen Tyr452Tyr und His452Tyr (p-Wert 0,03, Fishers exakter Test). Zwischen den Genotypen His452Tyr und His452His zeigte sich kein signifikanter Bewertungsunterschied (p-Wert 0,2; Pearsons Chi-Quadrat) und auch nicht zwischen den Genotypen Tyr452Tyr und His452His (p-Wert 0,1; Fishers exakter Test, Daten nicht aufgeführt). Auch bei diesem Polymorphismus war der Genotyp Tyr452Tyr mit nur zwei Patienten sehr gering vertreten, von denen beide Vollremissionen erreichten.

Bei den anderen Patientengruppen konnte bei keinem Genpolymorphismus ein signifikanter Einfluss des Genotyps auf den durch „Globale Einschätzung“ beurteilten Krankheitsverlauf nachgewiesen werden.

Typische Neuroleptika	102TT	102TC	102CC	Alle Patienten
n= 318	54	164	100	675
Chronischer Verlauf	6 (11,1%)	22 (13,4%)	12 (12,0%)	102 (15,1%)
Teilremission	34 (63,0%)	98 (59,8%)	57 (57,0%)	431 (63,9%)
Vollremission	14 (25,9%)	44 (26,8%)	31 (31,0%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,9 Pearsons Chi-Quadrat-Test			
Atypische Neuroleptika	102TT	102TC	102CC	Alle Patienten
n= 166	23	92	51	675
Chronischer Verlauf	1 (4,3%)	21 (22,8%)	9 (17,6%)	102 (15,1%)
Teilremission	20 (87,0%)	65 (70,7%)	39 (76,5%)	431 (63,9%)
Vollremission	2 (8,7%)	6 (6,5%)	3 (5,9%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,3 Fishers exakter Test			
Typische und Atypische NL	102TT	102TC	102CC	Alle Patienten
n= 167	27	84	56	675
Chronischer Verlauf	0 (0%)	16 (19,0%)	8 (14,3%)	102 (15,1%)
Teilremission	23 (85,2%)	52 (61,9%)	32 (57,1%)	431 (63,9%)
Vollremission	4 (14,8%)	16 (19,0%)	16 (28,6%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,048			

Tab. 37: Therapieansprechen nach Globaler Einschätzung in Bezug auf die Genotypen des 102T/C-Polymorphismus. Getrennte Darstellung der Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt wurden (oben), die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (Mitte) und die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (unten). In Klammern relative Spaltenhäufigkeiten in Prozent. Zum Vergleich Darstellung der Globalen Einschätzung aller untersuchter Patienten mit Psychosen. P-Werte errechnet mit Pearsons Chi-Quadrat-Test bzw. Fishers exaktem Test bei erwarteten Zellhäufigkeiten <5 in mehr als 20% der Zellen.

Typische Neuroleptika	Tyr452Tyr	His452Tyr	His452His	Alle Patienten
n= 322	3	42	277	675
Chronischer Verlauf	1 (33,3%)	4 (9,5%)	36 (13,0%)	102 (15,1%)
Teilremission	1 (33,3%)	24 (57,1%)	166 (59,9%)	431 (63,9%)
Vollremission	1 (33,3%)	14 (33,3%)	75 (27,1%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,5 Fishers exakter Test			
Atypische Neuroleptika	Tyr452Tyr	His452Tyr	His452His	Alle Patienten
n= 167	0	29	138	675
Chronischer Verlauf	0 (0%)	7 (24,1%)	25 (18,1%)	102 (15,1%)
Teilremission	0 (0%)	20 (69,0%)	104 (75,4%)	431 (63,9%)
Vollremission	0 (0%)	2 (6,9%)	9 (6,5%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,7 Pearsons Chi-Quadrat-Test			
Typische und Atypische NL	Tyr452Tyr	His452Tyr	His452His	Alle Patienten
n= 170	2	31	137	675
Chronischer Verlauf	0 (0%)	4 (12,9%)	22 (16,1%)	102 (15,1%)
Teilremission	0 (0%)	24 (77,4%)	84 (61,3%)	431 (63,9%)
Vollremission	2 (100%)	3 (9,7%)	31 (22,6%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,05 Fishers exakter Test			

Tab. 38: Therapieansprechen nach Globaler Einschätzung in Bezug auf die Genotypen des His452Tyr Polymorphismus. Getrennte Darstellung der Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt wurden (oben), die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (Mitte) und die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (unten). In Klammern relative Spaltenhäufigkeiten in Prozent. Zum Vergleich Darstellung der Globalen Einschätzung aller untersuchter Patienten mit Psychosen. P-Werte errechnet mit Pearsons Chi-Quadrat-Test bzw. Fishers exaktem Test bei erwarteten Zellhäufigkeiten <5 in mehr als 20% der Zellen.

Typische Neuroleptika	Asn25Asn	Thr25Asn	Thr25Thr	Alle Patienten
n= 318	0	13	305	675
Chronischer Verlauf	0	1 (7,7%)	39 (12,8%)	102 (15,1%)
Teilremission	0	9 (69,2%)	180 (59,0%)	431 (63,9%)
Vollremission	0	3 (23,1%)	86 (28,2%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,9 Fishers exakter Test			
Atypische Neuroleptika	Asn25Asn	Thr25Asn	Thr25Thr	Alle Patienten
n= 166	0	6	160	675
Chronischer Verlauf	0	0 (0%)	31 (19,4%)	102 (15,1%)
Teilremission	0	6 (100%)	118 (73,8%)	431 (63,9%)
Vollremission	0	0 (0%)	11 (6,9%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,7 Fishers exakter Test			
Typische und Atypische NL	Asn25Asn	Thr25Asn	Thr25Thr	Alle Patienten
n= 167	0	3	164	675
Chronischer Verlauf	0	1 (33,3%)	23 (14,0%)	102 (15,1%)
Teilremission	0	1 (33,3%)	106 (64,6%)	431 (63,9%)
Vollremission	0	1 (33,3%)	35 (21,3%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,3 Fishers exakter Test			

Tab. 39: Therapieansprechen nach Globaler Einschätzung in Bezug auf die Genotypen des Thr25Asn Polymorphismus. Getrennte Darstellung der Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt wurden (oben), die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (Mitte) und die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (unten). In Klammern relative Spaltenhäufigkeiten in Prozent. Zum Vergleich Darstellung der Globalen Einschätzung aller untersuchter Patienten mit Psychosen. P-Werte errechnet mit Fishers exaktem Test bei erwarteten Zelhäufigkeiten <5 in mehr als 20% der Zellen.

Typische Neuroleptika	516TT	516CT	516CC	Alle Patienten
n= 321	1	13	307	675
Chronischer Verlauf	0 (0%)	3 (23,1%)	37 (12,1%)	102 (15,1%)
Teilremission	0 (0%)	9 (69,2%)	182 (59,3%)	431 (63,9%)
Vollremission	1 (100%)	1 (7,7%)	88 (28,7%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,1 Fishers exakter Test			
Atypische Neuroleptika	516TT	516CT	516CC	Alle Patienten
n= 166	2	9	155	675
Chronischer Verlauf	1 (50,0%)	1 (11,1%)	30 (19,4%)	102 (15,1%)
Teilremission	1 (50,0%)	6 (66,7%)	116 (74,8%)	431 (63,9%)
Vollremission	0 (0%)	2 (22,2%)	9 (5,8%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,2 Fishers exakter Test			
Typische und Atypische NL	516TT	516CT	516CC	Alle Patienten
n= 170	0	6	164	675
Chronischer Verlauf	0	1 (16,7%)	25 (15,2%)	102 (15,1%)
Teilremission	0	5 (83,3%)	103 (62,8%)	431 (63,9%)
Vollremission	0	0 (0%)	36 (22,0%)	142 (21,0%)
p-Wert	0,5 Fishers exakter Test			

Tab. 40: Therapieansprechen nach Globaler Einschätzung in Bezug auf die Genotypen des 516CT Polymorphismus. Getrennte Darstellung der Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt wurden (oben), die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (Mitte) und die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (unten). In Klammern relative Spaltenhäufigkeiten in Prozent. Zum Vergleich Darstellung der Globalen Einschätzung aller untersuchter Patienten mit Psychosen. P-Werte errechnet mit Fishers exaktem Test bei erwarteten Zelhäufigkeiten <5 in mehr als 20% der Zellen.

In einer Untergruppe der Patienten wurden Patienten, die mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin behandelt wurden, den Patienten, die kein Clozapin erhielten, gegenübergestellt. Das Therapieansprechen dieser Patientengruppen wurde ausschließlich durch die „Globale Einschätzung“ beurteilt. In keiner der Patientengruppen (Clozapinbehandelte vs nicht mit Clozapinbehandelte vs mit Clozapin und anderen NL behandelte) konnte ein signifikanter

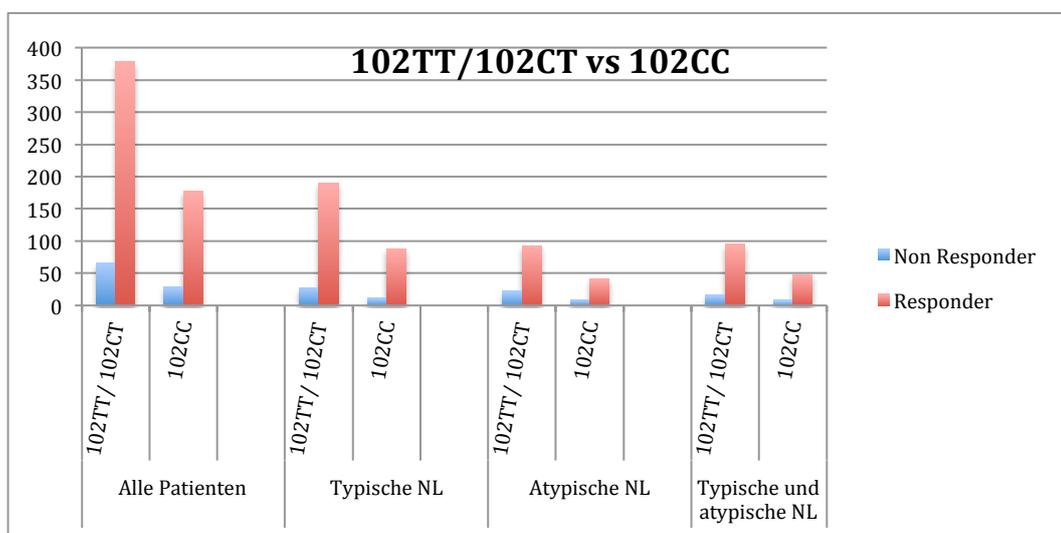
Einfluss des Genotyps der vier Genpolymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptors auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen werden (Daten nicht dargestellt).

4.2.7 Dichotomisierung der Bewertungsskala „Globale Einschätzung“ in Responder/ Non Responder bezogen auf die Neuroleptikatherapie

Die Bewertungsskala „Globale Einschätzung“ wurde in Responder und Non Responder dichotomisiert, um einen besseren Vergleich mit der zu diesem Thema vorliegenden Literatur zu ermöglichen. Die als chronischer Verlauf bewerteten Patienten wurden als Non Responder klassifiziert, die anderen Kategorien als Responder.

Polymorphismus 102T/C

Beim Vergleich der Patienten mit den Genotypen 102TT und 102CT mit den Trägern des Genotyps 102CC konnte ich keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung in die Gruppen Non Responder/ Responder sehen (Abb. 33/ Tab. 41). Der Vergleich der nur für das 102T Allel homozygoten Patienten (102TT) mit den Patienten mit den anderen beiden Genotypen (102CT und 102CC) zeigte einen signifikanten Verteilungsunterschied in dem Sinne, dass Patienten mit

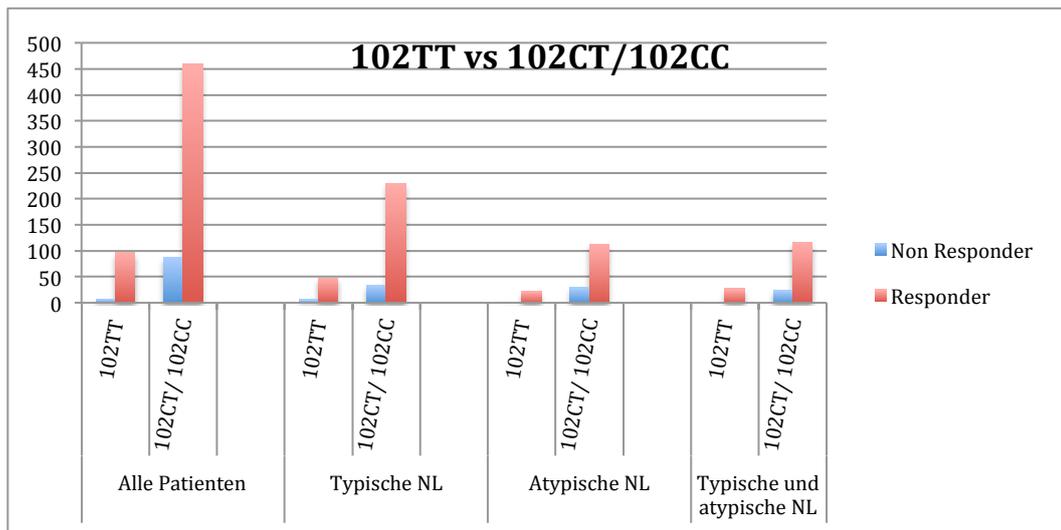


102T/C	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
Alle Patienten	1,1	0,7- 1,7	0,8
Typische NL	1,1	0,5- 2,2	0,8
Atypische NL	1,1	0,5- 2,6	0,8
Typische und atypische NL	1,0	0,4- 2,5	1,0

Abb 33/ Tab. 41: Vergleich der absoluten Häufigkeiten der Non Responder bzw. Responder in den genannten Genotypgruppen für alle mit Neuroleptika behandelten Patienten, für nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten, für nur mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten und für sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten. In der Tabelle darunter die mittels Pearsons Chi-Quadrat-Test errechneten p-Werte, sowie die Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall.

dem Genotyp 102TT häufiger besser auf eine antipsychotische Therapie ansprechen als die Patienten mit den anderen beiden Genotypen (OR 0,4; KI 0,2- 0,8; p-Wert 0,01; Abb. 34/ Tab.

42). Dieser Unterschied war bei der Betrachtung der Patienten, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind am stärksten. Hier gab es von 27 Patienten keinen mit dem Genotyp 102TT, der nicht auf die Therapie angesprochen hat. Auch die Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind zeigten einen deutlichen Trend in diese Richtung, wenngleich er hier nicht signifikant war (OR 0,2; KI 0,02- 1,3; p-Wert 0,08).



102T/C	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
Alle Patienten	<i>0,4</i>	<i>0,2- 0,8</i>	<i>0,01</i>
Typische NL	0,9	0,3- 2,1	0,7
Atypische NL	0,2	0,02- 1,3	0,08
Typische und atypische NL	N/A	N/A	0,02

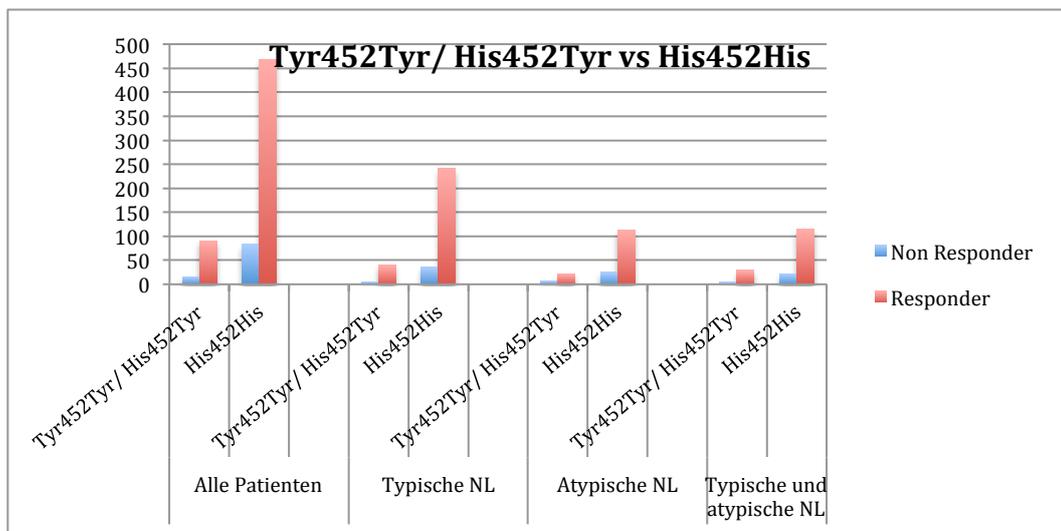
Abb. 34/ Tab. 42: Vergleich der absoluten Häufigkeiten der Non Responder bzw. Responder in den genannten Genotypgruppen für alle mit Neuroleptika behandelten Patienten, für nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten, für nur mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten und für sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten. In der Tabelle darunter die mittels Pearsons Chi-Quadrat-Test (alle Patienten und typische NL) bzw. Fishers exaktem Test (atypische NL und typische und atypische NL) errechneten p-Werte, sowie die Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall. Kursiv dargestellt die signifikanten Ergebnisse.

Die Auswertung des Therapieansprechens in Bezug auf eine Clozapintherapie brachte ähnliche Ergebnisse, so dass ich auf eine grafische bzw. tabellarische Darstellung dieser Ergebnisse verzichtete. Patienten mit dem Genotyp 102TT sprachen besser auf die Therapie an als Patienten mit den Genotypen 102CT und 102CC. Ein signifikanter Unterschied konnte hier nicht nachgewiesen werden. Auch hier sah ich in der Gruppe der kombiniert antipsychotisch behandelten Patienten (Clozapin und andere NL) von den untersuchten 15 Patienten keinen mit dem Genotyp 102TT, der nicht auf die Therapie ansprach (p-Wert 0,06).

Polymorphismus His452Tyr

Weder unter der Annahme, das Allel His452 sei rezessiv (Vergleich der Genotypen His452His gegen His452Tyr/ Tyr452Tyr) noch unter der Annahme, das Allel Tyr452 sei rezessiv

(Vergleich der Genotypen Tyr452Tyr gegen His452Tyr/ His452His) konnte ich signifikante Verteilungsunterschiede der Patienten mit den verschiedenen Genotypen in die Gruppen Non Responder/ Responder nachweisen. Es zeigte sich ein Trend, dass Patienten mit dem Genotyp His452His, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind und stärker noch die Patienten mit diesem Genotyp, die nur mit Clozapin behandelt worden sind, häufiger auf die Therapie ansprechen als die Patienten mit den Genotypen Tyr452Tyr und His452Tyr (Atypische NL: OR 1,4; KI 0,6- 3,7; p-Wert 0,5; Clozapin: OR 1,6; KI 0,6- 4,4; p-Wert 0,3). Allerdings sind in dieser Therapiegruppe keine Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr untersucht worden.



His452Tyr	OR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alle Patienten	1,0	0,6- 1,8	1,0
Typische NL	0,8	0,3- 2,3	0,7
Atypische NL	1,4	0,6- 3,7	0,5
Typische und atypische NL	0,7	0,2- 2,3	0,6

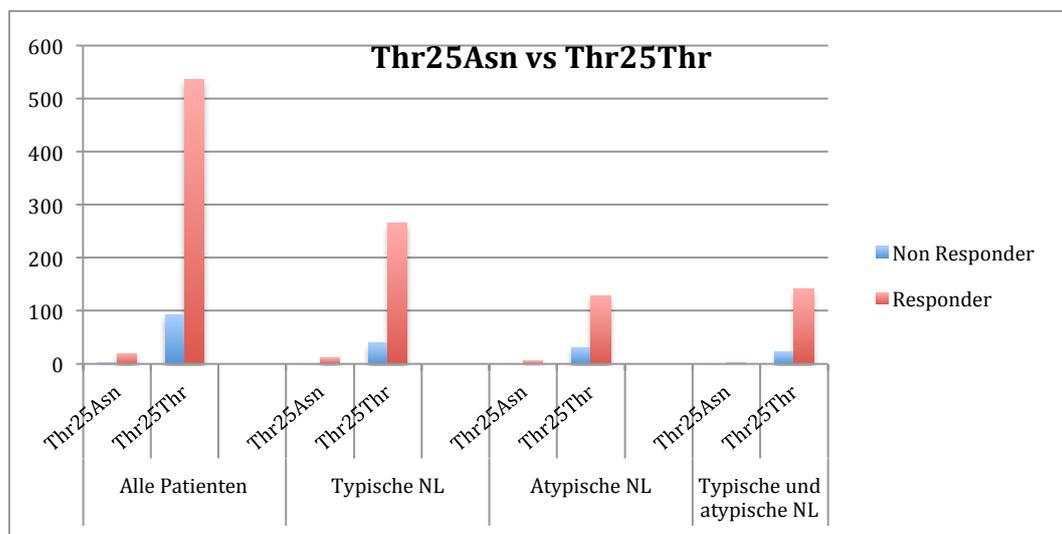
Abb. 35/ Tab. 43: Vergleich der absoluten Häufigkeiten der Non Responder bzw. Responder in den genannten Genotypgruppen für alle mit Neuroleptika behandelten Patienten, für nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten, für nur mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten und für sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten. Annahme, His452 Allel sei rezessiv (Vergleich der Genotypen Tyr452Tyr und His452Tyr mit His452His). In der Tabelle darunter die mittels Pearsons Chi-Quadrat-Test errechneten p-Werte, sowie die Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall

Da der Genotyp Tyr452Tyr nur sehr selten vorkommt, war die statistische Auswertung des Therapieansprechens der Patienten mit diesem Genotyp im Vergleich zu den Patienten mit den anderen Genotypen sehr eingeschränkt. Ich führte dennoch diese statistische Auswertung durch, weil dieser Genotyp in früheren Studien mit einem schlechten Therapieansprechen assoziiert war. Auch ich konnte einen Trend zeigen, dass Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr häufiger nicht auf eine allgemeine antipsychotische Therapie ansprechen als Patienten mit den Genotypen His452Tyr und His452His (OR 1,4; KI 0,2- 12,8; p-Wert 0,6). Allerdings sind insgesamt nur 5 Patienten mit dem für das Tyr452 Allel homozygoten Genotyp untersucht worden. Auf eine Darstellung der Werte zu dem Vergleich der Genotypen Tyr452Tyr mit His452Tyr/ His452His

und auf die Darstellung der Werte der mit Clozapin behandelten Patienten habe ich daher verzichtet.

Polymorphismus Thr25Asn

Bezüglich des Polymorphismus Thr25Asn konnte ich keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Non Responder bzw. der Responder in den Gruppen der Patienten mit dem Genotyp Thr25Asn und Thr25Thr sehen. Patienten mit dem heterozygoten Genotyp waren entsprechend dem sehr seltenen Auftreten des Asn25 Allels in der Bevölkerung selten. Von den



Thr25Asn	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
Alle Patienten	0,6	0,1- 2,5	0,8
Typische NL	0,6	0,07- 4,5	1,0
Atypische NL	N/A	N/A	0,6
Typische und atypische NL	3,1	0,3- 35,2	0,4

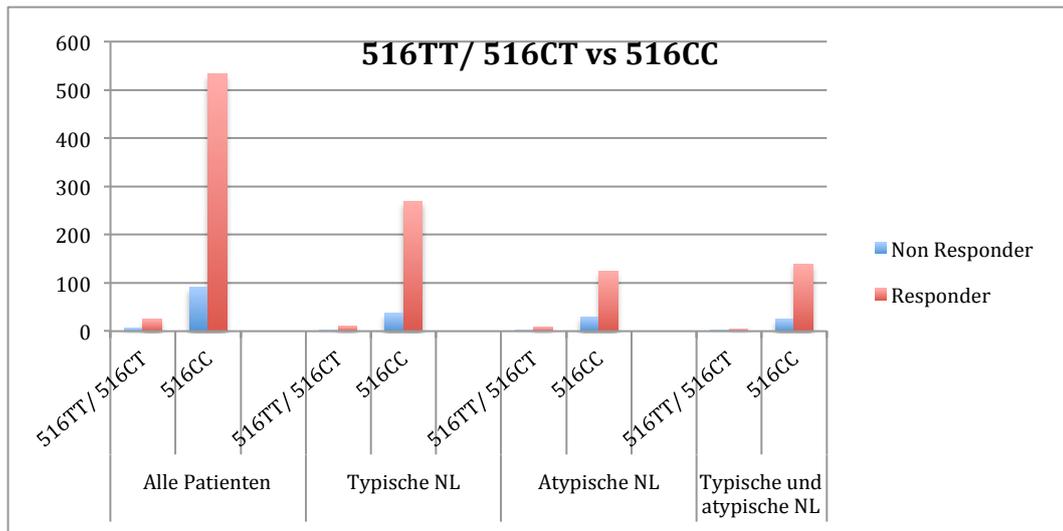
Abb. 36/ Tab. 44: Vergleich der absoluten Häufigkeiten der Non Responder bzw. Responder in den genannten Genotypgruppen für alle mit Neuroleptika behandelten Patienten, für nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten, für nur mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten und für sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten. In der Tabelle darunter die mittels Fishers exaktem Test errechneten p-Werte, sowie die Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall

untersuchten 22 Patienten mit diesem Genotyp sprachen zwei Patienten nicht auf die Therapie an. Die Quote war besser als bei den Patienten mit dem Genotyp Thr25Thr (von 629 Patienten sprachen 93 nicht an) aber nicht signifikant (OR 0,6; KI 0,1- 2,5; p-Wert 0,8, siehe Abb. 36/ Tab. 44). Die Ergebnisse variierten nicht wesentlich, egal ob ich das Therapieansprechen bezüglich einer Therapie mit oder ohne Clozapin oder mit typischen oder atypischen Neuroleptika testete. Auf die Darstellung der Ergebnisse bezüglich einer Clozapintherapie verzichtete ich daher.

Polymorphismus 516CT

Ich konnte keinen signifikanten Unterschied im Therapieansprechen in der Gruppe der Patienten mit dem Genotyp 516TT/ 516CT und in der Gruppe der Patienten mit dem Genotyp 516CC sehen.

Auffällig war lediglich ein nicht signifikanter Trend, dass Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind genauso wie Patienten, die nicht mit Clozapin behandelt worden sind (typische NL und atypische NL außer Clozapin), fast doppelt so häufig nicht auf die Therapie ansprachen, wenn sie den Genotyp 516TT oder 516CT hatten als wenn sie den Genotyp 516CC hatten (typische NL: OR 2,0; KI 0,5- 7,5; p-Wert 0,4; kein Clozapin: OR 1,7; KI 0,5- 6,1; p-Wert 0,5). In der Abbildung 37 und der Tabelle 45 sind die Vergleiche der Häufigkeiten der



516CT	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
Alle Patienten	1,4	0,6- 3,5	0,4
Typische NL	2,0	0,5- 7,5	0,4
Atypische NL	0,9	0,2- 4,5	1,0
Typische und atypische NL	1,1	0,1- 9,9	1,0

Abb. 37/ Tab. 45: Vergleich der absoluten Häufigkeiten der Non Responder bzw. Responder in den genannten Genotypgruppen für alle mit Neuroleptika behandelten Patienten, für nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten, für nur mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten und für sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten. In der Tabelle darunter die mittels Fishers exaktem Test errechneten p-Werte, sowie die Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall

Non Responder bzw. Responder in den genannten Genotypgruppen grafisch dargestellt und statistisch mittels Fishers exaktem Test ausgewertet. Die Ergebnisse bezüglich einer Clozapintherapie unterscheiden sich kaum von denen bezüglich einer Therapie mit atypischen Neuroleptika allgemein, so dass ich hier auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtete.

4.2.8 Einfluss des Geschlechts, des Erstmanifestationsalters und des Alters auf das Therapieansprechen

Den Einfluss des Geschlechts, des Erstmanifestationsalters einer Psychose sowie des Alters auf das Therapieansprechen einer Neuroleptikatherapie habe ich mit einer univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung (Messwiederholungsfaktor PANSS Punkte zu den drei Untersuchungszeitpunkten) bestimmt. Die entsprechenden Signifikanzen sind in der Tabelle 46 dargestellt.

Einzig in der Gruppe der nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten hatte das Alter der Patienten auf das Therapieansprechen bezüglich der Allgemeinsymptome einen deutlicheren Einfluss (p-Wert 0,03). Da im Homogenitätstest der Varianzen (Levene-Test) für die Untersuchungszeitpunkte U1 und U2 nicht von einer Gleichheit der Varianzen ausgegangen werden konnte (p-Werte des Levene-Tests U1 0,009, U2 0,12), weil die dort ermittelten Signifikanzen > 0,2 waren, setzte ich die Signifikanzgrenze von 0,05 auf 0,01 herab, so dass für den Einfluss des Alters auf den Verlauf der PANSS General Punkte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden konnte. Das Erstmanifestationsalter und das Geschlecht hatten in keiner der in der Tabelle 46 genannten Gruppen einen signifikanten Einfluss auf das Therapieansprechen.

	PANSS	PANSS* Geschlecht	PANSS* Erstmanifestation	PANSS* Alter
typische NL	General	0,9	0,9	0,03 ^a
	Positiv	0,8	0,6	0,4
	Negativ	0,7	1,0	0,7
atypische NL	General	0,4	0,3	0,07
	Positiv	0,3	0,7	0,9
	Negativ	0,9	0,2	0,3
typische u. atypische NL	General	0,9	0,3	0,6
	Positiv	0,7	0,8	0,7
	Negativ	0,2	0,9	0,8

Tab. 46: Interaktionen des Verlaufs der PANSS Punkte der jeweiligen Kategorien über die Untersuchungszeitpunkte U1-U3 mit dem Geschlecht, dem Erstmanifestationsalter einer Psychose und dem Alter. Signifikanzen errechnet mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung, Messwiederholungsfaktor Untersuchungszeitpunkt. P-Werte adjustiert nach Greenhouse-Geisser. ^aSignifikanzniveau auf p= 0,01 herabgesetzt, da im Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen die Signifikanz für U1 und U2 < 0,2 waren.

4.3. Nebenwirkungen und 5HT_{2A}-Genpolymorphismen

4.3.1 Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (Pseudoparkinsonismus) und geschlechterspezifischer Einfluss der Genotypen auf die Nebenwirkungsintensitäten

Die Werte der Extrapyramidalen Symptomenskala (Simpson Angus Skala - SAS) zur Beurteilung der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen der antipsychotischen Therapie wurde, bezogen auf die drei Untersuchungszeitpunkte U1 (2.-4. Tag), U2 (12.-16. Tag) und U3 (26.-30. Tag), in Tabelle 47 dargestellt. Bei 40 maximal möglichen Punkten auf der Skala waren die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen mit drei Punkten an U1 gering ausgeprägt. Das 75%-Perzentil lag bei sieben Punkten - es zeigten also nur 25% der Patienten schlechtere SAS-Punkte als sieben. Im Verlauf der antipsychotischen Therapie änderten sich die Mediane der SAS nicht.

Da die Patienten teilweise schon vor den geplanten Untersuchungsterminen entlassen worden sind, nimmt die Anzahl der untersuchten Patienten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes ab.

	U1 (2.-4. Tag)	U2 (12. – 16. Tag)	U3 (26. – 30. Tag)
Anzahl	652	564	450
SAS-Punkte	3 (1,0; 7,0)	3 (1,0; 7,0)	3 (1,0; 7,0)

Tab. 47: Medianwerte der SAS-Nebenwirkungsskala (Summe aller SAS-Subgruppen) an den drei Untersuchungszeitpunkten für alle Patienten mit Psychosen. In Klammern 25%- und 75%-Perzentile.

Die geschlechterspezifischen Unterschiede der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungsintensitäten wurden mittels nicht parametrischer Tests untersucht. Zu allen Untersuchungszeitpunkten war für keine Genvariante der vier Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens ein signifikanter Unterschied nachweisbar. Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den SAS-Punkten zwischen den Männern und Frauen (Tab. 48).

	U1 (2.-4. Tag)	U2 (12. – 16. Tag)	U3 (26. – 30. Tag)
Männlich	3 (1; 7); n= 345	3 (1; 7); n= 290	3 (1; 7); n= 234
Weiblich	3 (1; 7); n= 297	4 (1; 7); n= 264	3 (1; 7); n= 207
p-Wert	0,1	0,4	0,6

Tab. 48: Mediane der SAS-Punkte zu den drei Untersuchungszeitpunkten U1- U3, Gegenüberstellung der Geschlechter, in Klammern 25%- und 75%-Perzentile. Signifikanzen mittels Mann-Whitney-Test ermittelt.

4.3.2 Einfluss der Neuroleptikatherapie auf die Intensität der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen

In der Tabelle 49 sind die Punkte der extrapyramidalen Symptemenskala abhängig von der Neuroleptikatherapie gegenübergestellt. Es zeigten sich für alle Untersuchungszeitpunkte signifikante Unterschiede in der Intensität der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen. Die Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind, hatten stärker ausgeprägte Nebenwirkungen als die Patienten, die mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind. Da es sich bei der vorliegenden Studie nicht um eine Interventionsstudie handelt, waren die Patienten bereits bei Eintritt in die Studie (U1) mit Neuroleptika behandelt, so dass sich auch zu diesem Zeitpunkt bereits die beschriebene Signifikanz zeigte.

	typische Neuroleptika		atypische Neuroleptika		p-Wert
SAS-Punkte U1	3 (1; 7)	n= 368	2 (0; 4)	n= 76	<0,001
SAS-Punkte U2	4 (1; 8)	n= 299	2 (0; 4)	n= 69	<0,001
SAS-Punkte U3	4 (1; 8)	n= 230	2 (1; 4)	n= 54	0,002

Tab. 49: Medianwerte der SAS-Nebenwirkungsskala (Summe aller SAS-Subgruppen) an den drei Untersuchungspunkten U1- U3. Gegenüberstellung der Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt wurden und der Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden. Signifikanz errechnet mittels Mann-Whitney-U-Test zwischen den beiden Neuroleptikagruppen.

4.3.3 Einfluss der Genvarianten des 5HT_{2A}-Rezeptors auf die Intensität der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen

Die Mediane der SAS-Punkte der 5HT_{2A}-Rezeptorgenpolymorphismen an den drei Untersuchungszeitpunkten sind, nach Polymorphismen geteilt, in der Tabelle 50 dargestellt. Um die Spannweite der beschriebenen SAS-Punkte zu verdeutlichen, sind in Klammern die 25%- und 75%-Perzentile aufgetragen.

Die SAS-Punkte waren nicht normalverteilt. Die Anzahl der Patienten nahm mit steigenden Punkten auf der Nebenwirkungsskala logarithmisch ab. Exemplarisch für den Untersuchungszeitpunkt U1 ist das Histogramm der Verteilung der Anzahl der Patienten über die Summe der SAS-Punkte in Abbildung 38 dargestellt. Zur statistischen Auswertung führte ich die nicht parametrischen Rangsummenteste nach Kruskal-Wallis (Polymorphismen mit drei Genotypvarianten) und Mann-Whitney (Polymorphismen mit zwei Genotypvarianten) durch.

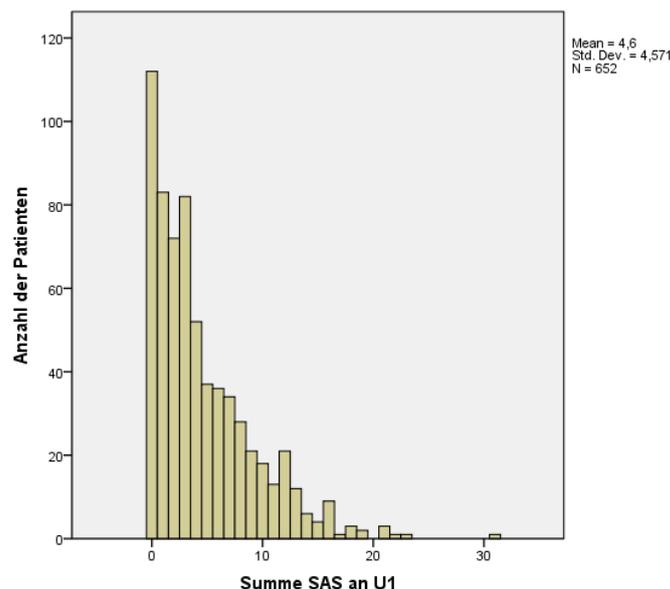


Abb. 38: Verteilung der Anzahl der Patienten über den Werten der extrapyramidalen Symptomenskala (SAS) zum Untersuchungszeitpunkt 1

Die Mediane der SAS-Summenpunkte variierten zwischen den Genvarianten der vier Polymorphismen des 5-HT_{2A}-Rezeptorgens nur sehr gering. Bedingt durch die teilweise sehr seltenen Genotypen zeigten sich dort größere Unterschiede (Tab. 50). Die Mediane der SAS-Summenpunkte zwischen den jeweiligen Genotypen eines Polymorphismus waren zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant verschieden. Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass der Genotyp einen Einfluss auf die Nebenwirkungen unter der antipsychotischen Medikation hat. Die p-Werte, die mittels Kruskal-Wallis Test bzw. Mann-Whitney U Test ermittelt wurden, sind in der Tabelle 50 dargestellt.

102T/C	n	102TT	102TC	102CC	p-Werte
U1	643	3 (1,0; 6,8) n= 99	3 (1,0; 7,0) n= 332	3 (1,0; 7,0) n= 212	0,5
U2	556	4 (1,0; 8,0) n= 76	3 (1,0; 7,0) n= 291	3 (1,0; 7,0) n= 189	1,0
U3	443	2 (1,0; 7,0) n= 65	4 (1,0; 7,0) n= 222	3 (1,0; 7,0) n= 156	0,3
His452Tyr	n	Tyr452Tyr	His452Tyr	His452His	p-Werte
U1	651	7 (1,8; 13,5) n= 7	3 (1,3; 8,0) n= 91	3 (1,0; 7,0) n= 553	0,3
U2	564	3 (3,0; 16,0) n= 6	4 (2,0; 8,0) n= 78	3 (1,0; 7,0) n= 480	0,1
U3	450	7,5 (1,0; 18,0) n= 6	3 (1,0; 7,0) n= 71	3 (1,0; 7,0) n= 373	0,5
Thr25Asn	n	Asn25Asn	Thr25Asn	Thr25Thr	p-Werte
U1	643	-	5 (1,0; 7,5) n= 20	3 (1,0; 7,0) n= 623	0,4
U2	555	-	3,5 (2,0; 7,0) n= 18	3 (1,0; 7,0) n= 537	0,6
U3	442	-	4 (0,8; 6,3) n=13	3 (1,0; 7,0) n= 429	0,8
516C/T	n	516TT	516CT	516CC	p-Werte
U1	649	3,5 (0; 8,5) n= 4	3 (1,0; 7,0) n= 25	3 (1,0; 7,0) n= 620	0,9
U2	562	6,5 (2,0; 11,5) n= 4	2 (0,8; 5,3) n= 21	3 (1,0; 7,0) n= 537	0,4
U3	448	4 (2,0; 5,0) n= 4	3,5 (2,0; 5,0) n= 14	3 (1,0; 7,0) n= 430	1,0

Tab. 50: Medianwerte der SAS-Nebenwirkungsskala (Summe aller SAS-Untergruppen) an den drei Untersuchungszeitpunkten bezogen auf die Genotypen des vier genannten Polymorphismen des 5HT_{2A}. In Klammern 25%- und 75%-Perzentile. P-Werte durch Kruskal-Wallis Test (Polymorphismen 102T/C, His452Tyr, 516CT), bzw. durch Mann-Whitney U Test (Polymorphismus Thr25Asn)

4.3.4 Einfluss der Genvarianten des 5HT_{2A}-Rezeptors auf die Intensität der extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der Neuroleptikatherapie

Im folgenden Abschnitt sind die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen in den mit unterschiedlichen Neuroleptikaklassen therapierten Patientengruppen in Abhängigkeit vom 5HT_{2A} Genotyp dargestellt. Die Neuroleptikagruppen entsprechen den Gruppen, nach denen die Patienten bereits bezüglich des Therapieansprechens unterteilt wurden.

In keinem Polymorphismus zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Genotyps auf die Summe der SAS in den drei Neuroleptikagruppen. Grenzwertige p-Werte knapp oberhalb der Signifikanzgrenze wurden in dem Polymorphismus His452Tyr bei den nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten zum Untersuchungszeitpunkt U2 (p-Wert 0,055), sowie bei den sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten zum Untersuchungszeitpunkt U1 (p-Wert 0,056) gesehen. Bei letzteren Patienten zeigten die Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr mit 14,0 Punkten sehr viel höhere SAS Punktzahlen zum Untersuchungszeitpunkt U1 als die Patienten mit den anderen beiden Genotypen (His452Tyr 3,0 und His452His 3,0). Die Einzelbetrachtung konnte hier signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr und His452Tyr (p-Wert 0,04), sowie zwischen den Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr und His452His (p-Wert 0,02) nachweisen. Es wurden allerdings auch nur drei nur mit typischen Neuroleptika behandelte Patienten mit dem Genotyp

	102T/C	102TT	102TC	102CC	p-Werte
Nur typische Neuroleptika	U1 n= 363	3 (1,0; 5,8) n= 56	4 (1,0; 7,0) n= 185	3 (1,0; 7,0) n= 122	0,3
	U2 n= 295	2,0 (1,0; 8,0) n= 36	4,0 (1,0; 8,0) n= 152	4,0 (1,0; 7,0) n= 107	0,6
	U3 n= 227	2,0 (0,0; 5,5) n= 29	4,0 (1,0; 8,75) n= 112	3,5 (2,0; 8,0) n= 86	0,1
Nur atypische Neuroleptika	U1 n= 75	2 (0,5; 7,0) n= 9	1 (0,0; 4,0) n= 43	2 (1,0; 4,0) n= 23	0,5
	U2 n= 68	0,5 (0,0; 4,3) n= 8	2,0 (1,0; 4,0) n= 39	2,0 (0,0; 2,5) n= 21	0,4
	U3 n= 53	1,0 (1,0; 5,0) n= 7	3,0 (0,25; 5,0) n= 28	1,0 (0,75; 2,0) n= 18	0,2
Typische und atypische Neuroleptika	U1 n= 195	3 (0,5; 7,0) n= 33	3 (1,75; 7,0) n= 98	3 (1,0; 8,8) n= 64	0,6
	U2 n= 183	5,0 (1,75; 8,0) n= 30	3,0 (2,0; 7,0) n= 94	3,0 (1,0; 10,0) n= 59	0,6
	U3 n= 154	2,0 (1,0; 8,0) n= 27	3,0 (1,0; 6,0) n= 77	5,5 (1,75; 8,0) n= 50	0,2

Tab. 51: Medianwerte der Punkte der SAS-Nebenwirkungsskala (Summe aller SAS-Untergruppen) an den drei Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3, getrennt nach Neuroleptikatherapie, bezogen auf die Genotypen des 102T/C-Polymorphismus des 5HT_{2A}. In Klammern 25%- und 75%-Perzentile. P-Werte nach Kruskal-Wallis berechnet.

	His452Tyr	Tyr452Tyr	His452Tyr	His452His	p-Werte
Nur typische Neuroleptika	U1 n= 367	2,5 (0,25; 10,0) n= 4	3,0 (1,8; 7,3) n= 46	3,0 (1,0; 7,0) n= 317	0,9
	U2 n= 299	3,0 (3,0; 22,0) n= 3	6,5 (2,0; 9,0) n= 36	4,0 (1,0; 7,0) n= 260	0,055
	U3 n= 230	11,0 (0,0; 18,0) n= 3	5,0 (1,5; 8,5) n= 29	3,0 (1,0; 7,3) n= 198	0,4
Nur atypische Neuroleptika	U1 n= 76	--	2,0 (1,0; 4,0) n= 7	2,0 (0,0; 4,0) n= 69	0,9
	U2 n= 69	--	2,0 (0,0; 4,0) n= 7	2,0 (0,0; 4,0) n= 62	0,7
	U3 n= 54	--	1,0 (1,0; 4,0) n= 6	2,0 (0,3; 4,8) n= 48	1,0
Typische und atypische Neuroleptika	U1 n= 198	14,0 (7,0; 18,0) n= 3	3,0 (1,5; 8,5) n= 37	3,0 (1,0; 7,0) n= 158	0,056
	U2 n= 186	3,0 (0,0; 16,0) n= 3	4,0 (2,0; 7,3) n= 34	3,0 (1,5; 7,5) n= 149	0,9
	U3 n= 157	4,0 (1,0; 19,0) n= 3	2,0 (1,0; 6,0) n= 35	4,0 (1,0; 7,0) n= 119	0,6

Tab. 52: Medianwerte der Punkte der SAS-Nebenwirkungsskala (Summe aller SAS-Untergruppen) an den drei Untersuchungszeitpunkten, getrennt nach Neuroleptikatherapie, bezogen auf die Genotypen des His452Tyr Polymorphismus des 5HT_{2A}. In Klammern 25%- und 75%-Perzentile. P-Werte nach Kruskal-Wallis berechnet.

Tyr452Tyr untersucht, so dass dieser Unterschied als zufällig gewertet werden muss. Bei den nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten hatten die Patienten mit dem heterozygoten Genotyp (His452Tyr) zum Untersuchungszeitpunkt U2 deutlich höhere SAS Punktzahlen als die Patienten mit den anderen beiden Genotypen (Tab. 52).

Thr25Asn		Asn25Asn	Thr25Asn	Thr25Thr	p-Werte
Nur typische Neuroleptika	U1 n= 363	--	4,0 (1,0; 9,0) n= 15	3,0 (1,0; 7,0) n= 348	0,5
	U2 n= 294	--	3,0 (2,0; 5,5) n= 13	4,0 (1,0; 8,0) n= 281	0,9
	U3 n= 226	--	4,5 (1,5; 6,75) n= 8	3,0 (1,0; 8,0) n= 218	0,9
Nur atypische Neuroleptika	U1 n= 75	--	-- n= 1	2,0 (0,0; 4,0) n= 74	0,2
	U2 n= 68	--	-- n= 1	2,0 (0,0; 4,0) n= 67	0,2
	U3 n= 53	--	-- n= 1	2,0 (1,0; 4,0) n= 52	0,2
Typische und atypische Neuroleptika	U1 n= 195	--	6,5 (3,75; 7,75) n= 4	3,0 (1,0; 7,0) n= 191	0,3
	U2 n= 183	--	12,5 (2,5; 18,0) n= 4	3,0 (2,0; 7,0) n= 179	0,2
	U3 n= 154	--	3,5 (0,25; 7,5) n= 4	4,0 (1,0; 7,0) n= 150	0,7

Tab. 53: Medianwerte der Punkte der SAS-Nebenwirkungsskala (Summe aller SAS-Untergruppen) an den drei Untersuchungszeitpunkten, getrennt nach Neuroleptikatherapie, bezogen auf die Genotypen des Thr25Asn Polymorphismus des 5HT_{2A}. In Klammern 25%- und 75%-Perzentile. P-Werte nach Mann-Whitney U Test berechnet.

516C/T		516TT	516CT	516CC	p-Werte
Nur typische Neuroleptika	U1 n= 366	-- n= 1	5,0 (2,75; 11,25) n= 14	3,0 (1,0; 7,0) n= 351	0,2
	U2 n= 298	-- n= 1	2,0 (0,75; 6,25) n= 10	4,0 (1,0; 8,0) n= 287	0,2
	U3 n= 229	-- n= 1	3,0 (0,0; 4,0) n= 7	4,0 (1,0; 8,0) n= 221	0,6
Nur atypische Neuroleptika	U1 n= 75	0,0 (0,0; 10,0) n=3	1,0 (0,0; 2,75) n= 4	2,0 (0,0; 4,0) n= 68	0,6
	U2 n= 68	4,0 (0,0; 9,0) n= 3	1,0 (0,0; 2,75) n= 4	2,0 (0,0; 4,0) n= 61	0,6
	U3 n= 53	4,0 (0,0; 4,0) n= 3	3,0 (0,0; 6,0) n= 3	1,0 (1,0; 5,0) n= 47	1,0
Typische und atypische Neuroleptika	U1 n= 198	--	2,0 (1,0; 7,75) n= 6	3,0 (1,0; 7,0) n= 192	0,6
	U2 n= 186	--	5,5 (1,0; 10,25) n= 6	3,0 (2,0; 7,0) n= 180	0,6
	U3 n= 157	--	5,0 (5,0; 7,25) n= 4	3,0 (1,0; 7,0) n= 153	0,3

Tab. 54: Medianwerte der Punkte der SAS-Nebenwirkungsskala (Summe aller SAS-Untergruppen) an den drei Untersuchungszeitpunkten, getrennt nach Neuroleptikatherapie, bezogen auf die Genotypen des 516CT Polymorphismus des 5HT_{2A}. In Klammern 25%- und 75%-Perzentile. P-Werte nach Kruskal-Wallis berechnet.

Der Unterschied zwischen den Patienten mit dem Genotyp His452Tyr und den Patienten mit dem Genotyp His452His war signifikant (p-Wert 0,02). Zwischen den Genotypen Tyr452Tyr und His452His (p-Wert 0,4), sowie zwischen den Genotypen Tyr452Tyr und His452Tyr (p-Wert 0,8) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den SAS Punktzahlen nachgewiesen. Zum Untersuchungszeitpunkt U3 konnten die signifikanten Unterschiede nicht mehr nachgewiesen werden. Die p-Werte, die mittels nicht parametrischen Tests ermittelt worden sind, sind in den Tabellen 51 bis 54 aufgeführt.

4.3.5 Einfluss der Genotypen auf das Körpergewichtsverhalten unter der Neuroleptikatherapie

Eine Übersicht über die Verteilung des Körpergewichts innerhalb der Stichprobe liefert das Histogramm in der Abbildung 39 exemplarisch zum Untersuchungszeitpunkt U1. Bei dem Vergleich mit der über das Histogramm gelegten Normalverteilungskurve zeigt sich eine leichte Linksverschiebung der Normalverteilung.

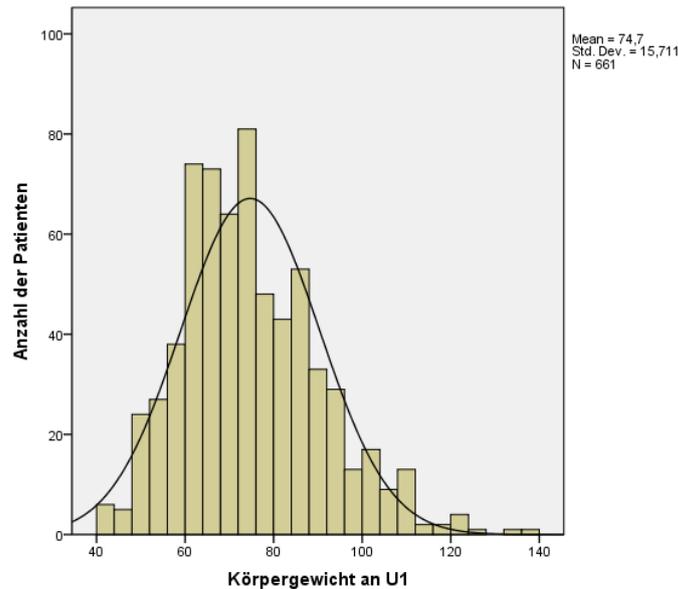


Abb. 39: Verteilung des Körpergewichts der in der vorliegenden Studie zum Untersuchungszeitpunkt U1 untersuchten Patienten. Zum Vergleich Normalverteilungskurve.

Das mittlere Aufnahme­gewicht der untersuchten Patienten lag bei 74,7 kg, die Standardabweichung bei 15,7 kg. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes stieg das mittlere Körpergewicht auf 75,5 kg (SD 15,8 kg) zum Untersuchungszeitpunkt U2 und auf 76,1 kg (SD 15,6 kg) zum Untersuchungszeitpunkt U3. Das Körpergewicht zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten ist in der Abbildung 40 graphisch dargestellt.

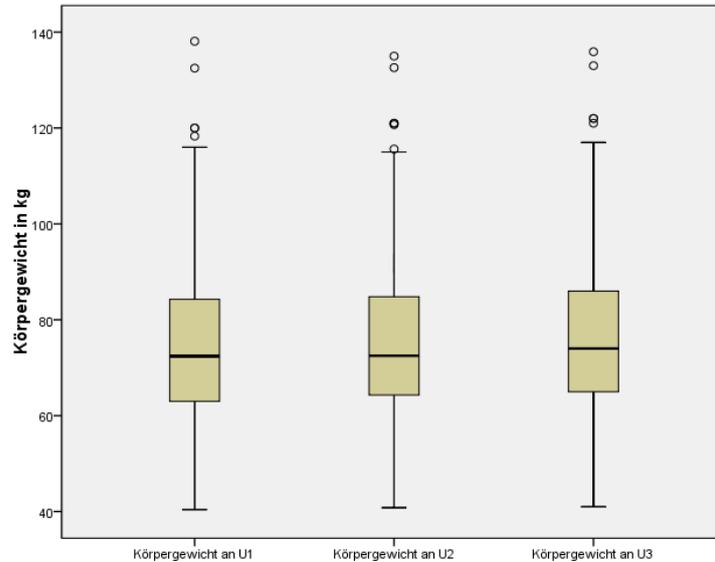


Abb. 40: Mittelwerte des Körpergewichtes aller untersuchten Patienten zu den drei Untersuchungszeitpunkten U1-U3

	U2-U1	U3-U2	U3-U1
Anzahl	555	478	488
Differenz KG in kg	0,8 (3,0)	1,0 (3,1)	1,8 (3,8)

Tab. 55: Mittelwerte der Körpergewichtsdifferenzen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten aller untersuchten Patienten mit Psychosen. In Klammern Standardabweichung.

102T/C	gesamt	102TT	102TC	102CC	alle Patienten
	n= 470	n= 64	n= 243	n= 163	n= 476
KG in kg	U1	73,1 (17,8)	75,5 (15,9)	73,9 (14,8)	74,6 (15,8)
	U2	74,1 (17,8)	76,1 (15,7)	74,9 (14,5)	75,4 (15,6)
	U3	75,1 (17,7)	77,0 (15,8)	75,9 (14,5)	76,4 (15,7)
p-Wert			0,6		
His452Tyr	gesamt	Tyr452Tyr	His452Tyr	His452His	alle Patienten
	n= 476	n= 4	n= 68	n= 404	n= 476
KG in kg	U1	71,8 (11,8)	72,5 (15,3)	75,0 (15,9)	74,6 (15,8)
	U2	72,0 (11,4)	73,4 (15,0)	75,8 (15,8)	75,4 (15,6)
	U3	71,9 (11,6)	73,8 (14,9)	76,9 (15,8)	76,4 (15,7)
p-Wert			0,4		
Thr25Asn	gesamt	Asn25Asn	Thr25Asn	Thr25Thr	alle Patienten
	n= 469	n= 0	n= 14	n= 455	n= 476
KG in kg	U1	--	77,3 (16,8)	74,4 (15,5)	74,6 (15,8)
	U2	--	77,8 (16,0)	75,2 (15,4)	75,4 (15,6)
	U3	--	78,6 (15,1)	76,2 (15,4)	76,4 (15,7)
p-Wert			0,8		
516C/T	gesamt	516TT	516CT	516CC	alle Patienten
	n= 474	n= 3	n= 18	n= 453	n= 476
KG in kg	U1	59,7 (9,5)	83,2 (20,0)	74,4 (15,6)	74,6 (15,8)
	U2	60,1 (11,3)	83,5 (20,2)	75,2 (15,4)	75,4 (15,6)
	U3	61,6 (9,5)	85,5 (20,5)	76,1 (15,4)	76,4 (15,7)
p-Wert			0,8		

Tab. 56: Mittelwerte des Körpergewichts an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten bezogen auf die Genotypen der vier Polymorphismen 102T/C, His452Tyr, Thr25Asn und 516C/T des 5HT_{2A}. Standardabweichung in Klammern. P-Werte nach univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung (Messwiederholungsfaktor Körpergewicht) zum Einfluss des Genotyps der jeweiligen Polymorphismen auf das Körpergewichtsverhalten unter der antipsychotischen Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen. Bei Verletzung der Sphärizitätsannahme ($p < 0,05$ im Mauchly-Test auf Sphärizität) wurden die p-Werte nach Greenhouse-Geisser adjustiert.

Die univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung (Messwiederholungsfaktor Körpergewicht) des Körpergewichtes zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten zeigte eine Gewichtszunahme von 0,8 kg zwischen U1 und U2 sowie eine Gewichtszunahme von 1,0 kg zwischen U2 und U3 und eine Gewichtszunahme von 1,8 kg zwischen U1 und U3 als hoch signifikant an (p-Wert < 0,001, adjustiert nach Greenhouse-Geisser; Tab. 55).

In der Varianzanalyse zur Beurteilung des Einflusses des Genotyps der vier Polymorphismen im 5-HT_{2A}-Rezeptorgen konnte für keinen Polymorphismus ein signifikanter Einfluss des Genotyps auf das Körpergewichtsverhalten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen nachgewiesen werden. Die entsprechenden p-Werte und die Mittelwerte des Körpergewichtes zu den drei Untersuchungszeitpunkten sind in der Tabelle 56 aufgeführt.

4.3.6 Körpergewichtsverlauf bezogen auf die Neuroleptikaklasse (typisch versus atypisch)

Betrachtet man den Körpergewichtsverlauf innerhalb des Untersuchungszeitraumes abhängig von der Medikation, so zeigt sich, dass in der Gruppe der Patienten, die ausschließlich mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind, die Körpergewichtszunahme bzw. die BMI-Zunahme wesentlich geringer ausfiel als in der Gruppe der Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind (Tab. 57). Im Mittel kam es zu einer Gewichtszunahme von 1,7 kg (SD 4,0), bzw zu einer Zunahme des BMI um 0,5 kg/m² (SD 1,3; Tab. 57). Die Gewichtszunahme bzw. die BMI-Zunahme war dennoch hoch signifikant (p-Wert <0,001).

In der Gruppe der Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, nahm das Körpergewicht im Mittel um 2,7 kg (SD 4,2) bzw. der BMI um 0,9 kg/m² (SD 1,4) zu (Tab. 57). Diese Zunahme war ebenso hoch signifikant (p-Wert <0,001).

Auch in der Gruppe der Patienten, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, kam es zu einem signifikanten Körpergewichtsanstieg bzw. BMI-Anstieg innerhalb des Untersuchungszeitraumes (p-Wert <0,001). Das Körpergewicht nahm hier im Mittel um 1,5 kg (SD 3,4) zu und der BMI um 0,5 kg/m² (SD 1,1; Tab. 57).

Patientengruppen nach Medikation	Differenz KG Entlassung-Aufnahme (kg)	Differenz BMI Entlassung-Aufnahme (kg/m ²)
Nur typische Neuroleptika (n= 256 bzw 246)	1,7 (4,0)	0,5 (1,3)
Nur atypische Neuroleptika (n= 66 bzw 65)	2,7 (4,2)	0,9 (1,4)
Sowohl typische als auch atypische Neuroleptika (n= 156)	1,5 (3,4)	0,5 (1,1)

Tab. 57: Körpergewichtsverlauf und Verlauf des BMI innerhalb des Beobachtungszeitraumes bezogen auf die nach der Medikation getrennten Patientengruppen. In Klammern Standardabweichung

4.3.7 Einfluss des Genotyps der 5HT_{2A} Polymorphismen auf den Körpergewichtsverlauf bei den ausschließlich mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten

In der folgenden Tabelle sind die Verläufe des Körpergewichts innerhalb des Untersuchungszeitraumes dargestellt getrennt nach den vier untersuchten Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens. Es wurde ausschließlich die Patientengruppe, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden ist, betrachtet, da diese die größte Gewichtszunahme zeigte. Ein signifikanter Einfluss der Genotypen konnte für keinen der vier Polymorphismen nachgewiesen werden. Die mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung errechneten Signifikanzen sind in der Tabelle 58 aufgeführt.

102T/C	gesamt	102TT	102TC	102CC	alle Patienten
n	62	8	35	19	476
KG in kg	U1	77,9 (22,9)	76,9 (15,1)	71,9 (10,7)	74,6 (15,8)
	U2	79,4 (23,1)	77,8 (15,0)	73,7 (11,1)	75,4 (15,6)
	U3	80,5 (22,3)	78,7 (15,6)	76,4 (12,4)	76,4 (15,7)
p-Wert	0,1				
His452Tyr	gesamt	Tyr452Tyr	His452Tyr	His452His	alle Patienten
n	63	0	6	57	476
KG in kg	U1	--	68,1 (8,1)	76,4 (15,3)	74,6 (15,8)
	U2	--	68,7 (8,2)	77,8 (15,3)	75,4 (15,6)
	U3	--	68,7 (8,2)	79,4 (15,7)	76,4 (15,7)
p-Wert	0,2				
Thr25Asn	gesamt	Asn25Asn	Thr25Asn	Thr25Thr	alle Patienten
n	62	0	2	60	476
KG in kg	U1	--	67,8 (9,6)	75,7 (15,2)	74,6 (15,8)
	U2	--	69,5 (9,2)	77,0 (15,2)	75,4 (15,6)
	U3	--	71,8 (9,6)	78,4 (15,6)	76,4 (15,7)
p-Wert	0,8				
516C/T	gesamt	516TT	516CT	516CC	alle Patienten
n	62	2	5	55	476
KG in kg	U1	65,1 (3,0)	93,0 (25,1)	74,6 (13,2)	74,6 (15,8)
	U2	66,5 (3,5)	95,5 (24,8)	75,8 (13,2)	75,4 (15,6)
	U3	67,0 (2,8)	99,3 (23,5)	77,1 (13,5)	76,4 (15,7)
p-Wert	0,2				

Tab. 58: Mittelwerte des Körpergewichts an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten bezogen auf die Genotypen der vier genannten Polymorphismen des 5HT_{2A}. Standardabweichung in Klammern. P-Werte nach univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung (Messwiederholungsfaktor Körpergewicht) zum Einfluss des Genotyps der jeweiligen Polymorphismen auf das Körpergewichtsverhalten unter der antipsychotischen Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen. Bei Verletzung der Sphärizitätsannahme (p < 0,05 im Mauchly-Test auf Sphärizität) wurde der p-Wert nach Greenhouse-Geisser adjustiert.

Auch in den Gruppen der nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten und der sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten konnte kein signifikanter Einfluss der Genotypen der vier untersuchten Polymorphismen des 5HT_{2A} nachgewiesen werden. Die Daten dieser Patientengruppen sind hier nicht gesondert aufgeführt.

5. Diskussion

Es wurde in dieser Arbeit der stationäre Therapieverlauf von 765 Patienten mit akuten Psychosen untersucht. Diese Patienten wurden zu 49% (375 Personen) mit typischen, zu 25% (191 Personen) mit atypischen und der Rest mit unterschiedlichen Neuroleptika behandelt. Die zentrale Frage war, ob Genvarianten im Serotonin Typ 2A Rezeptorgen mit dem Ansprechen auf die Therapie in Verbindung stehen. Hier zeigten sich nur moderate Effekte der Genvarianten des Polymorphismus 102T/C und des Polymorphismus His452Tyr. Im Folgenden werden zunächst die Genvarianten in der Häufigkeit mit der Literatur verglichen, sodann die Ergebnisse zum Therapieansprechen und schließlich die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen.

5.1 Häufigkeiten der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Genvarianten bei Patienten mit Psychosen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen

5.1.1 Häufigkeiten der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Genvarianten bei den Patienten mit Psychosen

Im Folgenden sind die Häufigkeiten der Genvarianten der Polymorphismen im 5HT_{2A}-Rezeptorgen tabellarisch dargestellt und den in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten gegenübergestellt. Da nur für den Polymorphismus 102T/C Daten zu den Genotyphäufigkeiten in der Literatur beschrieben sind, wurden für die anderen drei Polymorphismen die Allelfrequenzen mit denen der vorliegenden Studie verglichen. Die Verteilung der Genvarianten bzw. der Allele aller vier untersuchten Polymorphismen entsprach in unserer Studie denen der anderen Studien mit kaukasischen Patienten (Tab. 59).

Polymorphismus	Genotyp			p-Wert	Zitat
	102TT	102TC	102CC		
102T/C	115 (15,2%)	393 (52,0%)	248 (32,8%)	0,4	Görzig
	70 (12,3%)	300 (52,5%)	201 (35,2%)		Williams 1996
	15 (12,7%)	56 (47,5%)	47 (39,8%)		Jönsson 1996
	11 (21,2%)	28 (53,8%)	13 (25,0%)		Malhotra 1996
	8 (10,8%)	38 (51,4%)	28 (37,8%)		Arranz 1996
	23 (13,8%)	92 (55,1%)	52 (41,1%)		Hawi 1997
	18 (18,0%)	52 (52,0%)	30 (30,0%)		Verga 1997
	31 (16,5%)	106 (56,4%)	51 (27,1%)		Lorenzo 2006

Tab. 59: Verteilung der Genvarianten des Polymorphismus 102T/C im 5HT_{2A}-Rezeptorgen in den genannten Studien und Vergleich mit der vorliegenden Studie. Signifikanz zwischen den Studien wurde mittels Chi-Quadrat Test ermittelt. Alle genannten Studien untersuchten kaukasische Patienten.

	Allel		p-Wert	Zitat
	Variante	Wildtyp		
102T/C	637 (41,3%)	907 (58,7%)	0,2	Görzig
	252 (39,0%)	394 (61,0%)		Erdmann 1996
	440 (38,5%)	702 (61,5%)		Williams 1996
	86 (36,4%)	150 (63,6%)		Jönsson 1996
	50 (48,1%)	54 (51,9%)		Malhotra 1996
	54 (36,5%)	94 (63,5%)		Arranz 1996
	194 (39,3%)	300 (60,7%)		Hawi 1997
	88 (44,0%)	112 (56,0%)		Verga 1997
	168 (44,7%)	208 (55,3%)		Lorenzo 2006
His452Tyr	131 (8,4%)	1429 (91,6%)	0,2	Görzig
	45 (7%)	601 (93%)		Erdmann 1996
Thr25Asn	25 (1,6%)	1523 (98,4%)	0,7	Görzig
	12 (2%)	634 (98%)		Erdmann 1996
516C/T	38 (2,4%)	1520 (97,6%)	0,1	Görzig
	23 (4%)	623 (96%)		Erdmann 1996

Tab. 60: Vergleich der in der Literatur beschriebenen Allelfrequenzen bei Patienten mit Psychosen/ Schizophrenie mit den Daten der vorliegenden Studie. Alle genannten Studien untersuchten kaukasische Patienten. Signifikanzen zwischen den Studien wurden mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt. Variantenallele sind: 102T (102T/C), Tyr452 (His452Tyr), Asn25 (Thr25Asn), 516T (516CT)

In der Tabelle 60 sind nur die Studien, die ausschließlich kaukasische Patienten untersuchten, unserer Studie gegenübergestellt, da in der Literatur zumindest für den Polymorphismus 102T/C Häufigkeitsunterschiede der Allele bzw. Genvarianten zwischen asiatischen und kaukasischen Populationen beschrieben worden sind (Li, 2006). Studien mit europäischer Population zeigten geringere 102T Allelhäufigkeiten (46,9%) als die Studien mit asiatischen Populationen (57,6%; Li, 2006). Entsprechend konnte ich zwischen unserer Studie und den Studien mit asiatischen Patienten signifikante Häufigkeitsunterschiede der Genvarianten des Polymorphismus 102T/C nachweisen (Tab. 61). Die für das 102T Allel homozygoten Patienten waren signifikant häufiger in den Studien mit asiatischen Patienten zu finden als in unserer Studie.

Polymorphismus	Genotyp			p-Wert	Zitat
	102TT	102TC	102CC		
102T/C	115 (15,2%)	393 (52,0%)	248 (32,8%)	0,02 <0,001 0,02	Görzig
	18 (29,0%)	26 (41,9%)	18 (29,0%)		Inayama 1996
	67 (37,9%)	96 (54,2%)	14 (7,9%)		Chen 1997
	47 (23,3%)	98 (48,5%)	57 (28,2%)		He 1999

Tab. 61: Verteilung der Genvarianten des Polymorphismus 102T/C im 5HT_{2A}-Rezeptorgen in den genannten Studien mit asiatischen Populationen und Vergleich mit der vorliegenden Studie. Signifikanz zwischen allen Studien und jeweils im Vergleich mit der eigenen Studie wurde mittels Chi-Quadrat Test ermittelt.

5.1.2 5HT_{2A}-Rezeptorpolymorphismus als Risikofaktor für Schizophrenie

Die Daten unserer Studie deuten darauf hin, dass die Polymorphismen 102T/C, His452Tyr, Thr25Asn und 516CT des 5-HT_{2A}-Rezeptorgens keinen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung einer Schizophrenie haben, wobei unsere Studie nicht als Studie zur Entdeckung genetischer Risikofaktoren konzipiert worden war. Immerhin, würde es ein bedeutsamer Risikofaktor sein, müssten sich auch hier Unterschiede zeigen. Eine Reihe vorangegangener Studien stellten die These auf, dass das 102C Allel des Polymorphismus 102T/C mit dem Auftreten der Schizophrenie assoziiert ist (Erdmann, 1996; Williams, 1996; Inayama, 1996; Spurlock, 1998; Lorenzo, 2006). Allerdings wurden auch Studien veröffentlicht, die diese Assoziation nicht nachweisen konnten (Tab. 62).

Ethnische Zusammensetzung der Stichprobe	Risiko-Genotyp/ Allel	OR (KI)	Zitat
Studien mit Zusammenhang			
kaukasisch	102CC	1,7 (1,2- 2,4)	Williams 1996
kaukasisch	102C	1,3 (1,0- 1,6)	Erdmann 1996
asiatisch	102CC	2,8 (1,1- 7,2)	Inayama 1996
kaukasisch	102C	3,0 (1,5- 5,9)	Spurlock 1998
asiatisch	102C	0,6 (0,4- 0,9)	He 1999
kaukasisch	102CC	1,8 (1,0- 3,0)	Lorenzo 2006
Studien ohne Zusammenhang			
asiatisch	102CC	0,6 (0,3- 1,4)	Chen 1997
kaukasisch	102CC	0,9 (0,5- 1,6)	Hawi 1997
kaukasisch	102C	1,2 (0,8- 2,0)	Verga 1997
asiatisch	102CC	0,9 (0,4- 2,1)	Lin 1999

Tab. 62: Studien zur Assoziation der Schizophrenie mit dem Genotyp 102CC bzw. dem Allel 102C des 102T/C-Polymorphismus im 5HT_{2A}

Die positive Assoziation konnte auch in zwei Metaanalysen bestätigt werden (Williams, 1997; Abdolmaleky, 2004). Bei der ersten wegweisenden Studie, die eine positive Assoziation des 102CC Genotyps, sowie des 102C Allels mit der Schizophrenie zeigte, nämlich die Studie von Williams 1996, handelte es sich um eine europäische Multicenter Studie, an der sieben Zentren teilnahmen. Die positive Assoziation mit einer Gesamt-OR von 1,7 (für den 102CC Genotyp) bzw. von 1,3 (für das 102C Allel) basierte auf dem Ergebnis nur zweier Zentren. Einzeln betrachtet konnte bei den übrigen Zentren keine Assoziation nachgewiesen werden (Williams, 1996; Lin, 1999). Die Autoren der Metaanalysen (Williams, 1997 und Abdolmaleky, 2004) konnten zeigen, dass die positive Assoziation des 102T/C-Polymorphismus mit der Schizophrenie nur in der europäischen Population nachgewiesen werden konnte. Studien mit asiatischen Patienten konnten hingegen keine signifikante Assoziation zeigen. Wie oben beschrieben, zeigte sich auch hier bei den asiatischen Patienten und gesunden Kontrollen eine

höhere Frequenz der T Allele (59,9% bzw. 57,5%) als bei den europäischen Patienten und gesunden Kontrollen (40% bzw. 43,5%; Abdolmaleky, 2004).

In der vorliegenden Studie konnte die Assoziation des C Allels des 102T/C-Polymorphismus mit der Psychose bzw. Schizophrenie nicht bestätigt werden. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der oben genannten Metaanalysen von Williams und Abdolmaleky. Das C-Allel war zwar auch hier in der Gruppe der Patienten mit Psychosen häufiger (58,8%) als bei den gesunden Kontrollen (58,4%), dieser Unterschied war aber nicht signifikant ($p= 0,8$). Auch die Betrachtung der Genotypen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Patienten mit Psychosen und den gesunden Kontrollen. Die Häufigkeitsverteilung der Genotypen in der Gruppe der gesunden Kontrollen (102T/T 16,2%, 102T/C 50,8%, 102C/C 32,9%) entsprach etwa der Verteilung in den vorausgegangenen Studien (Williams 1996: 102T/T 18,8%, 102T/C 49,9%, 102C/C 31,3%). Auch kürzlich zeigten sich in einer norwegischen Population ähnliche Ergebnisse (102T/T 18%, 102T/C 45%, 102C/C 37%; Güzey, 2011).

Für die Polymorphismen His452Tyr, Thr25Asn und 516C/T sind bisher in keinen Studien signifikante Häufigkeitsunterschiede zwischen den Patienten mit Psychosen und gesunden Kontrollen beschrieben worden. Auch in der vorliegenden Studie konnte keine Assoziation der Psychose mit den Genotypen oder Allelen der drei genannten Polymorphismen gesehen werden. In einer familienbasierten Studie an Familien mit Schizophreniediagnose konnte 2009 keine Assoziation des His452Tyr Polymorphismus mit der Psychose nachgewiesen werden. In dieser Studie zeigte sich allerdings, dass bei Betrachtung mehrerer genetischer Marker unter Einschluss des Markers His452Tyr signifikante Assoziationen mit der Psychose bestehen ($p= 0,02$ für ein 2-Marker Haplotyp; Fanous, 2009). Dies könnte erklären, warum ich in der vorliegenden Studie, in der ich den Polymorphismus einzeln betrachtete, zu negativen Ergebnissen kam.

Obwohl harte Evidenz für eine Erblichkeit der Schizophrenie besteht und auch Hinweise vorliegen, dass Gene auf dem langen Arm des Chromosoms 13 an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt sind (Badner, 2002), konnte bisher kein genetischer Marker eindeutig als pathogenetischer Faktor identifiziert werden. Die zahlreichen Assoziationsstudien, Fall-Kontroll-Studien und familienbasierten Studien zeigten wie dargestellt, widersprüchliche Ergebnisse. Dies deutet auf eine genetische Heterogenität der untersuchten Patienten mit Schizophrenie hin. Die Heterogenität kann z.B. durch unterschiedliche Kriterien in der Diagnosestellung hervorgerufen sein. In allen Studien gab es zwar klare Diagnosekriterien, die sich entweder nach der DSM der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft oder nach dem international gebräuchlichen ICD-10 richteten. Da die Schizophrenie als psychiatrische Erkrankung keine klaren, messbaren

Diagnosekriterien besitzt, ist die Diagnosestellung doch auch stark von dem untersuchenden Arzt abhängig. Demografische Unterschiede in den untersuchten Patientengruppen können ebenso die Heterogenität erklären wie die unterschiedliche ethnische Herkunft der Patienten (Li, 2006). Die oben beschriebenen Häufigkeitsunterschiede der Genvarianten zwischen kaukasischen und asiatischen Patienten stützen diese These.

Das Ergebnis unserer Studie lässt vermuten, dass die vier untersuchten Polymorphismen des 5-HT_{2A}-Rezeptors (102T/C, His452Tyr, Thr25Asn und 516C/T) nicht direkt in die Pathogenese der Schizophrenie involviert sind. Die positiven Ergebnisse früherer Studien können zum einen auf Zufallsergebnissen basieren. Zum anderen zeigen die kleinen Odds Ratios der Studien mit positiven Ergebnissen, dass die Mutationen im 5-HT_{2A}-Rezeptorgen nur einen geringen Anteil an der Entwicklung der Schizophrenie haben könnten (Lin, 1999) und dass noch andere Faktoren an der Pathogenese beteiligt sind. Aus diesem Grunde sind auch falsch negative Studienergebnisse durch zu geringe untersuchte Fallzahlen mit entsprechender niedriger statistischer Power möglich.

Die vorliegende Studie wurde an einer ethnisch homogenen Patientengruppe durchgeführt, die sich aus fünf Berliner Kliniken rekrutierte. Alle Patienten waren kaukasischer Herkunft. Die Fallzahl lag mit 765 sehr hoch. Um eine möglichst hohe Fallzahl zu erhalten, wurden die Einschlusskriterien auf alle Patienten mit einer Psychose erweitert, so dass hier nicht nur die schizophrenen Psychosen, sondern auch Psychosen im Rahmen von wahnhaften Störungen, akuten vorübergehenden psychotischen Störungen, schizoaffectiven Psychosen und bipolaren affektiven Erkrankungen betrachtet wurden. Ich konnte zeigen, dass die Verteilung der Genotypen der Polymorphismen 102T/C, His452Tyr und Thr25Asn der erwarteten Verteilung nach dem Hardy-Weinberg Gesetz entspricht, so dass hier nennenswerte Genotypisierungsfehler nicht vorliegen. Allein im Polymorphismus 516C/T zeigte sich eine Abweichung von der Hardy-Weinberg Verteilung, wobei ich auch hier einen Genotypisierungsfehler nicht nachweisen konnte. Auf die statistische Auswertung hatte das keinen signifikanten Einfluss.

Um zu untersuchen, ob die Diagnose Schizophrenie bzw. Psychose heterogene Genotypen beinhaltet, führte ich nach Diagnosesubgruppe getrennte Analysen durch. Dazu wurden die Psychosen in fünf Subgruppen unterteilt: In die Schizophrenie, die wahnhaften Störungen, die akuten vorübergehenden psychotischen Störungen, die schizoaffectiven Psychosen und in die bipolaren affektiven Erkrankungen. Die größte Subgruppe, die Schizophrenie wurde außerdem entsprechend der ICD-10-Subgruppen weiter analysiert. In den bislang veröffentlichten Studien zur Verteilung der Genotyphäufigkeiten bei Patienten mit Psychosen sind derartige Untersuchungen an den Subgruppen nicht durchgeführt worden. Der Vergleich der

Untergruppen der Psychosen untereinander zeigte bei keinem der vier untersuchten Polymorphismen einen signifikanten Unterschied der Genotyphäufigkeiten. Auch konnte ich zwischen keiner der Psychosesubgruppen und der Gruppe der gesunden Kontrollen signifikante Verteilungsunterschiede der Genotypen sehen. Die Betrachtung der größten Diagnosesubgruppe, der Schizophrenie, konnte auch in den Subgruppen der Schizophrenie keine Verteilungsunterschiede zwischen den Schizophreniesubgruppen zeigen.

Der Subtyp der Psychose scheint also keinen Einfluss auf den Genotyp der vier untersuchten Polymorphismen im 5HT_{2A}-Rezeptorgen zu haben. Da die Patientengruppen der einzelnen Psychosesubgruppen sehr unterschiedlich groß waren und teilweise auch nur von sehr geringem Umfang, sind zur sicheren Bestätigung der Hypothese weitere, größere Studien empfehlenswert.

5.2 Einfluss des Genotyps auf das Erstmanifestationsalter und die Rezidivhäufigkeit

Das Erstmanifestationsalter einer Psychose ist ein bedeutender Faktor sowohl für das Ansprechen auf eine antipsychotische Therapie als auch auf die Entwicklung von Nebenwirkungen. In der vorliegenden Studie erkrankten die Patienten im Mittel mit 28,2 Jahren an einer Psychose. Wie in der Literatur beschrieben, erkrankten auch in unserer Studie die Männer signifikant (ca. 5 Jahre) früher als die Frauen.

Es ist bekannt, dass Psychosen mit sehr niedrigem Erstmanifestationsalter möglicherweise andere biologische Gründe haben als Psychosen mit hohem oder sehr hohem Erstmanifestationsalter. Das ist unmittelbar klar für die in hohem Alter auftretenden Erkrankungen, gilt aber vielleicht auch für die in der Jugend gegenüber dem mittleren Erwachsenenalter sich erstmals zeigenden Psychosen. Wenn es Hinweise gibt, dass das Alter der Patienten die Prognose, das Ansprechen auf eine antipsychotische Therapie und das Auftreten von Nebenwirkungen beeinflusst (Mueser, 2004), und das Ansprechen auf die antipsychotische Therapie und das Auftreten der Nebenwirkungen durch das serotoninerge System beeinflusst werden, ist auch eine Assoziation des Erstmanifestationsalters mit dem Genotyp von Serotoninrezeptoren möglich. Daher wurden die Faktoren Alter und Erstmanifestationsalter auch in der Varianzanalyse berücksichtigt. Der Einfluss des Genotyps des 5HT_{2A}-Rezeptorgens auf das Erstmanifestationsalter einer Psychose ist bislang nur wenig untersucht worden (Nimgaonkar, 1996). In der vorliegenden Studie wurde diese Fragestellung untersucht, es konnte aber für keinen der vier untersuchten Genpolymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptors ein signifikanter Einfluss auf das Erstmanifestationsalter nachgewiesen werden. Damit bestätige ich die Ergebnisse von früheren Studien (Nimgaonkar, 1996). Auch für die Rezidivrate konnte ich

bei keinem der untersuchten Genpolymorphismen einen signifikanten Einfluss nachweisen. Vergleichsdaten hierzu liegen zurzeit nicht vor.

5.3 Ansprechen auf antipsychotische Arzneitherapie

Alle untersuchten Patienten, unabhängig vom Genotyp und von der Medikation, besserten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen die mittels PANSS gemessenen Psychosesymptome signifikant: Die Allgemeinsymptome (PANSS General) wurden um 10,1 Punkte (SD 11,7) verbessert, die Positivsymptome (PANSS Positiv) um 7,9 Punkte (SD 7,3) und die Negativsymptome (PANSS Negativ) um 3,9 Punkte (SD 7,3). Es konnte bestätigt werden, dass die Negativsymptome im Rahmen einer antipsychotischen Therapie am wenigsten gut beeinflussbar sind. Weder das Geschlecht, das Erstmanifestationsalter einer Psychose noch das Alter der Patienten hatten einen Einfluss auf das Therapieansprechen (siehe Tab. 46, Kapitel 4.2.8).

Im Folgenden wird das Therapieansprechen in Relation zu den vier untersuchten Polymorphismen im 5HT_{2A}-Rezeptorgen näher beschrieben.

5.3.1 Polymorphismus 102T/C

Allgemeinsymptomatik

In der vorliegenden Studie hatten die Genotypen des 102T/C-Polymorphismus keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung der Punkte in der PANSS in allen drei Kategorien. Anders als in den frühen Clozapinstudien (Arranz, 1995; Arranz 1998a) zeigte sich bezüglich der Allgemeinsymptome eher der Trend, dass Patienten mit dem Genotyp 102CC besser auf eine nicht weiter spezifizierte antipsychotische Therapie ansprechen. Dieser Trend war nicht signifikant (p-Wert 0,3) und wurde hauptsächlich durch die Patienten verursacht, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind (p-Wert 0,09). Nach Dichotomisierung in gute und schlechte Responder konnte ich hier sogar einen signifikanten Einfluss des Genotyps nachweisen (OR 1,9; KI 1,1- 3,3 bezüglich Genotyp 102CC und gute Response; p-Wert 0,02). Dieses Ergebnis, das eher zu den Ergebnissen der Studien passt, die asiatische Patienten untersuchten, ist am ehesten durch einen signifikanten Unterschied in der Krankheitsschwere zu Beginn der Untersuchung zustande gekommen. Die Patienten mit dem Genotyp 102TT hatten eine signifikant geringer ausgeprägte Allgemeinsymptomatik als die Patienten mit den anderen beiden Genotypen. Ob diese Unterschiede zufällig bedingt sind, oder ob es einen direkten

Einfluss des Genotyps auf die Krankheitsschwere gibt, kann anhand der Daten dieser Studie nicht weiter geklärt werden.

Positivsymptomatik

Auch bezüglich der Positivsymptomatik sah ich den, allerdings geringer ausgeprägten Trend, dass Patienten mit dem Genotyp 102CC besser auf die Therapie mit typischen Neuroleptika ansprachen als die Patienten mit den Genotypen 102TT und 102CT (OR 1,2; KI 0,8- 1,9; p-Wert 0,3, siehe Tab. 24, Kapitel 3.2.4). Interessanterweise konnte bei den mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten, insbesondere für die Positivsymptomatik, ein gegensätzlicher Trend nachgewiesen werden (OR 0,4; KI 0,1- 1,6; p-Wert 0,2; siehe Tab. 25, Kapitel 3.2.4), d.h. Patienten mit dem Genotyp 102CC waren im Vergleich zu denen mit den Genotypen 102TT und 102CT häufiger in der Gruppe der schlechten Responder zu finden als in der Gruppe der guten Responder. Diejenigen Patienten unserer Studie, die mittels der dreistufigen Bewertungsskala „Globale Einschätzung“ beurteilt wurden, bestätigten die mittels PANSS erhobenen Ergebnisse zum Therapieansprechen: Ich konnte zwar keinen Unterschied im Therapieansprechen beim Vergleich der Patienten mit den Genotypen 102TT und 102CT zu denen mit dem Genotyp 102CC sehen, aber es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen beim Vergleich der Patienten mit dem Genotyp 102TT mit denen mit den Genotypen 102CT/ 102CC. Patienten mit den Genotypen 102CT und 102CC waren signifikant häufiger in der Gruppe der Non Responder zu finden als Patienten mit dem Genotyp 102TT (OR 0,4; KI 0,2- 0,8; p-Wert 0,01). Dies war hauptsächlich auf die Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind und auf diejenigen, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, zurückzuführen. Bei den Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen bezogen auf die genannten Genotypgruppen. Bei den nur mit Clozapin behandelten Patienten konnte ich eine ähnliche signifikante Assoziation nachweisen (OR 0,4; KI 0,2- 0,8; p-Wert 0,01). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen der Clozapinstudien von Arranz 1995 und auch mit den an der Metaanalyse von Arranz 1998 beteiligten Studien (Arranz, 1995; Arranz, 1998a). Auch die Studie von Chen 2009, in der chinesische Patienten untersucht wurden, sah ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie mit Aripiprazol bei den Patienten mit dem Genotyp 102CC. Ich konnte erwartungsgemäß zeigen, dass die Positivsymptome in der Gruppe der Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind, stärker verbessert werden als bei den Patienten, die mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind. Der Einfluss des

Genotyps war in beiden Gruppen nicht signifikant (p-Wert PANSS Positiv typische NL 0,8, atypische NL 0,2).

Negativsymptomatik

Atypische Neuroleptika sind bekannt dafür, die Negativsymptome besser zu beeinflussen als die typischen Neuroleptika (Meltzer, 1999). Dieses konnte ich auch in unserer Studie, allerdings nur für die Patienten mit den Genotypen 102TT und 102CT nachweisen. Auffällig war hier, dass Patienten mit dem Genotyp 102CC, die mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, die Negativsymptome in geringerem Maße besserten, als Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind. Auch im Vergleich mit den anderen beiden Genotypen zeigten die nur mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten mit dem Genotyp 102CC ein schlechteres Ansprechen auf die antipsychotische Therapie bezüglich der Negativsymptomatik (102TT 5,9 Punkte, 102TC 4,8 Punkte, 102CC 1,8 Punkte). Dieser Trend, der nicht signifikant war (p-Wert 0,4), bestätigt die in der Studie von Chen erhobenen Befunde, bei denen der Genotyp 102CC in Kombination mit dem Genotyp -1438GG ein schlechteres Ansprechen, insbesondere für die Negativsymptomatik, auf eine Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Aripripazol zeigte (Chen, 2009). Da der in der Promotorregion des 5HT_{2A}-Rezeptorgens lokalisierte Polymorphismus -1438A/G in vollständiger Verbindung (linkage disequilibrium) mit dem Polymorphismus 102T/C steht (Spurlock, 1998), verzichtete ich auf eine Auswertung dieses Polymorphismus.

Vergleich mit Literatur

In der Tabelle 63 und der Abbildung 41 habe ich die Studien zum Therapieansprechen bezogen auf die Genotypen des 102T/C-Polymorphismus gegenübergestellt, bei denen Daten zum Berechnen von Odds Ratios vorlagen. Das betraf nur die Studien, die das Therapieansprechen dichotomisiert hatten wie die Studien von Arranz 1995, Masellis 1995, Nöthen 1995, Malhotra 1996, Nimgaonkar 1996, Masellis 1998, Kim 2008, sowie die Metaanalyse von Arranz 1998. Lin 1999, Lane 2002 und Chen 2009 verzichteten auf eine Dichotomisierung. Letztere benutzten die Skalen BPRS bzw. PANSS zur Beurteilung des Therapieansprechens. In der Tabelle 63 wird deutlich, dass alle Studien den Trend zeigten, dass Patienten mit dem Genotyp 102CC schlechter auf eine antipsychotische Therapie ansprechen als Patienten mit den Genotypen 102TT/ 102CT, wobei nur in der Studie von Arranz 1995 eine Signifikanz nachgewiesen wurde. Ich sah in der vorliegenden Studie keinen Unterschied im Therapieansprechen zwischen den genannten Genotypgruppen bei den Patienten, die mittels der dreistufigen Skala „Globale Einschätzung“

beurteilt wurden. Wie oben beschrieben, sprachen Patienten mit dem Genotyp 102TT signifikant häufiger gut auf die Therapie an als Patienten mit den Genotypen 102CT und 102CC. Dieser Trend zeigte sich so auch in den Studien von Masellis 1995, Nöthen 1995 und Nimgaonkar 1996. Die Metaanalyse von Arranz 1998, in der die Studien von Arranz 1995, Masellis 1995, Nöthen 1995, Nimgaonkar 1996 und Malhotra 1996 eingeschlossen worden sind, zeigte keinen

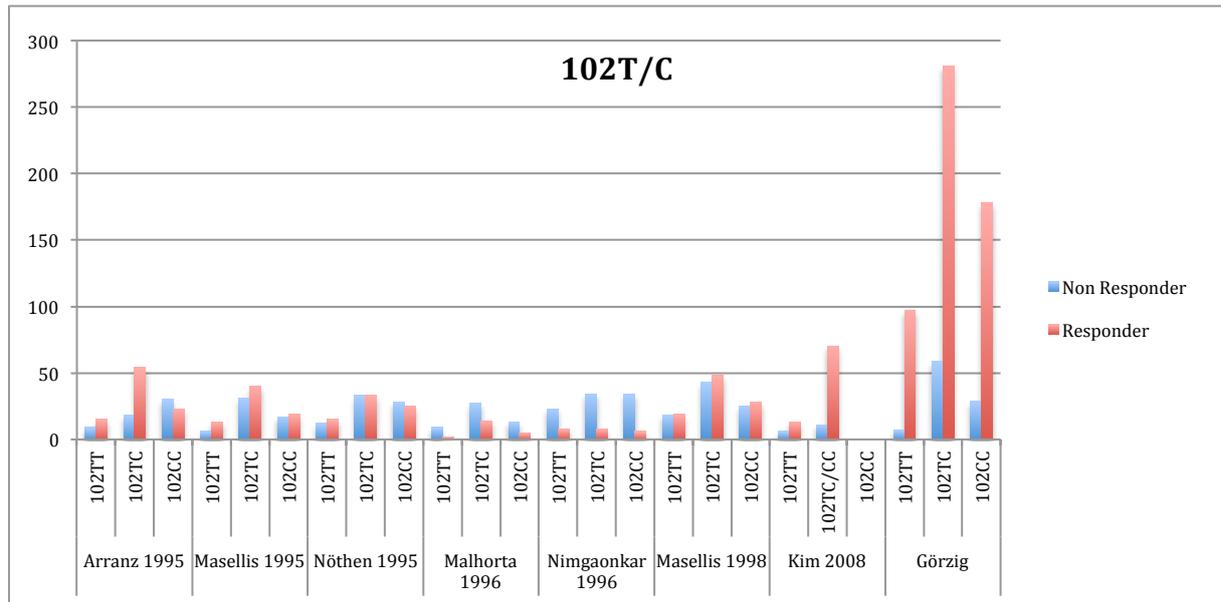


Abb. 41: Häufigkeitsvergleich der Genotypen des Polymorphismus 102T/C bezogen auf die Gruppen Non Responder und Responder nach den Definitionen der Autoren der jeweiligen Studien.

102TT/CT vs 102CC	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
Arranz 1995	0,3	0,2- 0,6	0,001
Masellis 1995	0,8	0,4- 1,7	0,5
Nöthen 1995	0,8	0,4- 1,7	0,6
Malhotra 1996	0,9	0,3- 2,8	0,8
Nimgaonkar 1996	0,6	0,2- 1,8	0,4
Masellis 1998	1,0	0,5- 1,9	1,0
Arranz 1998 Metaanalyse	0,7	0,5- 0,9	0,01
Kim 2008	N/A	N/A	
Görzig	1,1	0,7- 1,7	0,8
102TT vs 102CT/CC	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
Arranz 1995	1,0	0,4- 2,4	0,9
Masellis 1995	0,6	0,2- 1,6	0,3
Nöthen 1995	0,8	0,3- 1,8	0,5
Malhotra 1996	2,1	0,4- 10,9	0,4
Nimgaonkar 1996	0,6	0,2- 1,6	0,3
Masellis 1998	1,1	0,5- 2,2	0,9
Arranz 1998 Metaanalyse	0,9	0,6- 1,4	0,7
Kim 2008	2,9	0,9- 9,4	0,1
Görzig	0,4	0,2- 0,8	0,01

Tab. 63: Darstellung der Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall der aufgeführten Studien. Oben bezogen auf die Genotypen 102TT/102CT versus 102CC und Non Response (Allel 102C als rezessiv angenommen), unten bezogen auf die Genotypen 102TT versus 102CT und 102CC und Non Response (Allel 102C als dominant angenommen) In der Studie Kim 2008 liegen nur Daten zum Vergleich 102TT versus 102CT und 102CC (102C als dominant angenommen) vor. P-Werte wurden mittels Pearsons Chi-Quadrat-Test bzw. Fishers exaktem Test (Kim 2008) errechnet. Kursiv gedruckt die statistisch signifikanten Ergebnisse. Therapieansprechen der vorliegenden Studie (Görzig) durch „Globale Einschätzung“ unabhängig von Neuroleptikatherapie

Unterschied im Therapieansprechen zwischen diesen beiden Genotypgruppen.

Wesentliche Unterschiede im Studiendesign, die möglicherweise auch zu den diskrepanten Ergebnissen führen, sind das verwendete Neuroleptikum, die Stichprobengröße, die verwendete Skala zur Beurteilung des Therapieansprechens und die ethnische Zusammensetzung der Stichprobe. Die frühen Studien, die eine Assoziation des Genotyps 102CC mit einem schlechten Therapieansprechen beschrieben haben, verwendeten Clozapin als Neuroleptikum (Arranz, 1995; Arranz, 1998a). 2002 konnte Lane hingegen zeigen, dass Patienten mit dem Genotyp 102CC besser auf eine Therapie mit Risperidon ansprechen (Lane, 2002). Diese Ergebnisse konnten 2008 von Kim reproduziert werden (Kim, 2008), wobei Kim die Genotypen 102CT und 102CC mit dem Genotyp 102TT verglich und für diese Genotypkombination einen deutlichen Trend in Richtung einer Assoziation mit einem guten Therapieansprechen, der jedoch nicht signifikant war, zeigen konnte. Auch hier wurde das Ansprechen auf das atypische Neuroleptikum Risperidon untersucht. Neben dem unterschiedlichen atypischen Neuroleptikum unterschieden sich die Studien von Lane und Kim von den o.g. Clozapinstudien auch in der ethnischen Zusammensetzung der untersuchten Patienten: Während alle Studien, die den Genotyp 102CC mit einem schlechten Ansprechen auf Clozapin beschrieben, Kaukasier untersuchten, waren in den Studien, bei denen Patienten mit dem Genotyp 102CC besser auf Risperidon ansprechen, asiatische Patienten eingeschlossen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend unterstützen die Daten der vorliegenden Studie die Hypothese, dass der Polymorphismus 102T/C des 5HT_{2A}-Rezeptorgens mit dem Ansprechen auf eine Neuroleptikatherapie assoziiert ist. Ich konnte den Trend der frühen Clozapinstudien bestätigen, dass Patienten mit dem Genotyp 102CC schlechter auf eine Therapie mit atypischen Neuroleptika ansprechen, wenngleich ich keine Signifikanz nachweisen konnte. Der Trend war insbesondere bezüglich der Positiv- und der Negativsymptomatik deutlich. Die Therapie mit typischen Neuroleptika zeigte einen gegensätzlichen Trend, hier sprachen Patienten mit dem Genotyp 102CC besser auf die Therapie an. Der beschriebene signifikante Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen auf typische Neuroleptika und einem guten Ansprechen der Patienten mit dem Genotyp 102CC bezüglich der Allgemeinsymptome resultierte in erster Linie aus der Verbesserung der PANSS General Punkte zwischen der stationären Aufnahme und dem Untersuchungszeitpunkt U2. Auffällig war, dass die Patienten mit dem Genotyp 102CC zu Beginn der Studie stärkere Allgemeinsymptome aufwiesen als die Patienten mit den anderen

beiden Genotypen, so dass hiermit der beschriebene Trend erklärt werden kann. Erstmals wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss der Genotypen des 102T/C-Polymorphismus auf das Therapieansprechen von Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt wurden, denen, die mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, gegenübergestellt. Ich konnte Hinweise darauf erhalten, dass Patienten mit dem Genotyp 102CC schlechter auf eine Therapie mit atypischen Neuroleptika, aber besser auf eine Therapie mit typischen Neuroleptika ansprechen. Dies ist auch plausibel, haben doch typische und atypische Neuroleptika unterschiedliche Wirkrezeptoren. Auch die Gruppe der atypischen Neuroleptika ist keine homogene Gruppe und hat unterschiedliche Wirkmechanismen und –rezeptoren. Ich unterscheidete nicht zwischen den einzelnen atypischen Neuroleptika, mit der Ausnahme, dass ich die Patienten, die nur mit Clozapin behandelt worden sind, getrennt untersuchte. Hier sah ich den gleichen Einfluss der Genotypen auf das Therapieansprechen wie für die Gruppe, die mit unterschiedlichen atypischen Neuroleptika behandelt worden sind.

5.3.2 Polymorphismus His452Tyr

Die in den Studien von Arranz 1995, 1996 und 1998, nachgewiesene Assoziation, nämlich dass Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr schlechter auf die antipsychotische Therapie ansprechen als Patienten mit den anderen beiden Genotypen, konnte in der Tendenz bestätigt werden (OR 1,4; KI 0,2- 12,8; p-Wert 0,6; siehe Kapitel 4.2.7) und zwar sowohl für die nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten als auch für die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten. Bezüglich der Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden, konnte ich keine statistische Auswertung vornehmen, da hier keine Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr vorkamen. Aus den großen Konfidenzintervallen wird auch ersichtlich, dass eine breite Streuung vorliegt, so dass die statistische Auswertung bezüglich der Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr eingeschränkt war (Daten nicht aufgeführt). In der Tabelle 64 sind die Studien zum Einfluss des Genotyps des His452Tyr-Polymorphismus auf das Therapieansprechen dargestellt und der vorliegenden Studie gegenübergestellt. Es wird ersichtlich, dass die statistische Analyse aller Studien, die das Allel Tyr452 als rezessiv angesehen haben (Analyse der Genotypen Tyr452Tyr versus His452Tyr/His452His), relativ mehr Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr in der Gruppe der Non-Responder sahen als Patienten mit den anderen beiden Genotypen. Genauso zeigte sich bei der Analyse unter der Annahme, dass das Allel Tyr452 dominant ist (Analyse der Genotypen Tyr452Tyr/His452Tyr versus His452His) die Tendenz, dass die Patienten mit dem Tyr452 Allel

positiven Genotypen (Tyr452Tyr/ His452Tyr) häufiger nicht auf die Therapie ansprechen als Patienten mit dem Genotyp His452His.

Allgemeinsymptomatik, Positivsymptomatik und Negativsymptomatik

Auch bezüglich ihrer Allgemeinsymptome und ihrer Negativsymptome sprachen Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr schlechter auf eine antipsychotische Therapie an (OR 2,0; KI 0,4- 11,3; p-Wert 0,5) als Patienten mit den anderen beiden Genotypen, auch wenn keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Bezüglich der Positivsymptome zeigten diese Patienten eher den Trend, besser auf die Therapie anzusprechen. Das bessere Ansprechen der Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr auf die Positivsymptomatik resultierte aus dem besseren Ansprechen der nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten (p-Wert 0,1). In dieser Patientengruppe war allerdings die Krankheitsschwere zu Beginn der Untersuchung zwischen den Genvarianten signifikant verschieden (p-Wert 0,03). Zudem war die Gruppe der für das Tyr452-Allel homozygoten Patienten mit drei sehr gering, so dass das bessere Ansprechen dieser Patienten auf eine Therapie mit typischen Neuroleptika als zufällig gewertet werden muss. Die Negativsymptomatik wurde in der Gruppe der Patienten mit dem Genotyp Tyr452Tyr, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden ist, sogar verschlechtert. Auch hier wurden allerdings nur drei Patienten mit diesem Genotyp untersucht. Vergleichsdaten zu dem nach Symptomkategorie getrennten Einfluss der Genvarianten auf das Therapieansprechen liegen zu dem Polymorphismus His452Tyr nicht vor.

Schlussfolgerung

Eine Assoziation des His452Tyr-Polymorphismus mit dem Therapieansprechen auf eine antipsychotische Therapie konnte ich in der vorliegenden Studie nicht nachweisen. Die beschriebenen Trends gehen allerdings in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse der Studien, die eine signifikante Assoziation nachweisen konnten (Abb. 42 und Tab. 64; Arranz, 1995; Arranz, 1998; Arranz, 1998a; Masellis, 1998). Auch diese Studien hatten jedoch das Problem, dass der Genotyp Tyr452Tyr nur sehr selten vorkommt. Masellis untersuchte 1998 drei Patienten, Arranz 1998 fünf Patienten mit diesem Genotyp. Die Metaanalyse 1998 schloss zehn Patienten mit diesem Genotyp ein. Meine Daten konnten nicht widerlegen, dass der Polymorphismus His452Tyr in die Wirkweise von Neuroleptika involviert ist. Da dieser Polymorphismus die Aminosäuresequenz des 5HT_{2A}-Rezeptors ändert, ist auch denkbar, dass Veränderungen in dem für diesen Rezeptor kodierenden Gen Auswirkungen auf die Struktur

dieses Rezeptors haben und somit die Wirksamkeit von über ihn wirkenden Arzneimitteln verändern können.

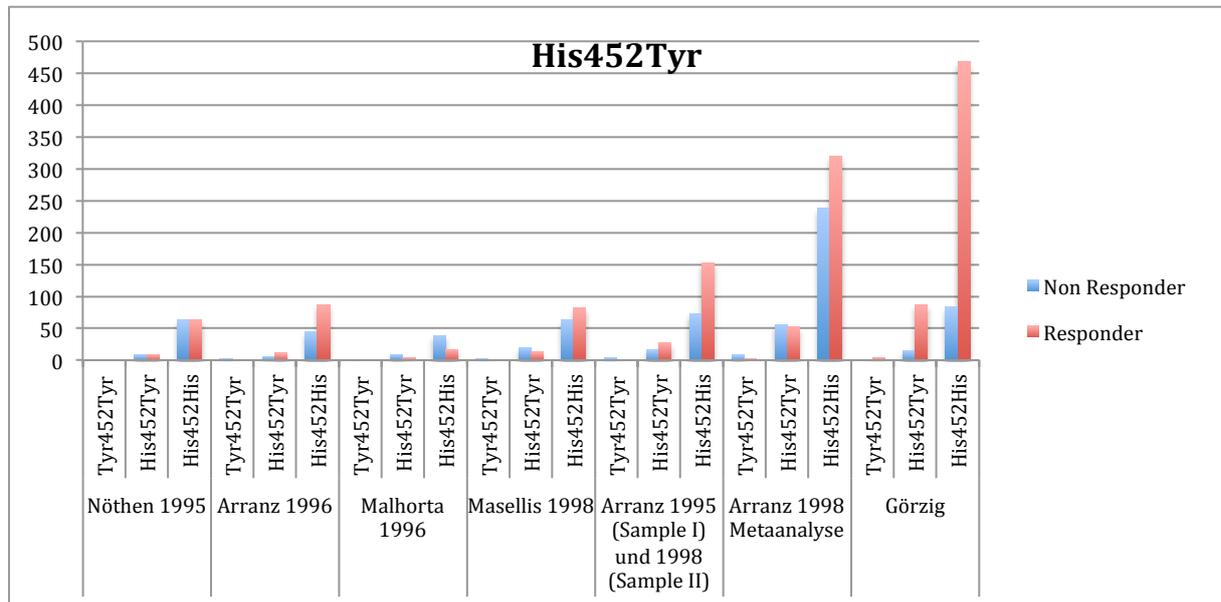


Abb. 42: Häufigkeitsvergleich der Genotypen des Polymorphismus His452Tyr bezogen auf die Gruppen Non Responder und Responder nach den Definitionen der Autoren der jeweiligen Studien.

Tyr452Tyr vs His452Tyr/ His452His	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
Nöthen 1995	N/A	N/A	1,0 ^b
Arranz 1996	5,8	0,6- 56,8	0,1 ^b
Malhotra 1996	N/A	N/A	1,0 ^b
Masellis 1998	N/A	N/A	0,1 ^b
Arranz 1995 und 1998	8,1	0,9- 73,5	0,047 ^b
Arranz 1998 Metaanalyse	5,1	1,1- 24,0	0,049 ^b
Görzig	1,4	0,2- 12,8	0,6 ^b
Tyr452Tyr/ His452Tyr vs His452His	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
Nöthen 1995	1,1	0,4- 3,0	0,8 ^a
Arranz 1996	1,5	0,6- 3,7	0,4 ^a
Malhotra 1996	1,1	0,3- 4,0	1,0 ^b
Masellis 1998	2,3	1,1- 4,9	0,028 ^a
Arranz 1995 und 1998	1,5	0,8- 2,8	0,2 ^a
Arranz 1998 Metaanalyse	1,6	1,1- 2,4	0,021 ^a
Görzig	1,0	0,6- 1,8	1,0 ^a

Tab. 64: Darstellung der Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall der aufgeführten Studien. Obere Tabelle bezogen auf den Genotyp Tyr452Tyr versus His452Tyr und His452His und Non Response (Allel Tyr452 als rezessiv angenommen), untere Tabelle bezogen auf die Genotypen Tyr452Tyr und His452Tyr versus His452His und Non Response (Allel Tyr452 als dominant angenommen). P-Werte wurden mittels Pearsons Chi-Quadrat-Test (^a) bzw. exaktem Test nach Fisher (^b) errechnet, wenn mehr als 20% der Zellen eine Häufigkeit von weniger als 5 aufwiesen. Kursiv gedruckt die statistisch signifikanten Ergebnisse. Therapieansprechen der vorliegenden Studie (Görzig) durch „Globale Einschätzung“ unabhängig von Neuroleptikatherapie. Arranz 1998 Metaanalyse schließt folgende Studien ein: Arranz 1995, Arranz 1998, Nöthen 1995, Badri 1995, Malhotra 1996.

Aufgrund des in der Bevölkerung sehr selten vorkommenden Tyr452-Allels wären größere Patientengruppen nötig zur weiteren Klärung der Frage eines Einflusses des Genotyps des His452Tyr Polymorphismus auf das Ansprechen auf eine Therapie mit typischen oder atypischen Neuroleptika.

5.3.3 Polymorphismus Thr25Asn

Ein signifikanter Einfluss des Thr25Asn Polymorphismus auf das Ansprechen auf eine antipsychotische Therapie konnte nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der zwei benutzten Bewertungsskalen „Globale Einschätzung“ und PANSS stimmten überein. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Nöthen 1995 (Abb. 43 und Tab. 65). Ebenso zeigte Arranz 2000 in einer Studie zur Vorhersagewahrscheinlichkeit einer Clozapinantwort keinen signifikanten Einfluss dieses Polymorphismus auf das Ansprechen auf Clozapin (p-Wert 0,6; Arranz, 2000). Der Polymorphismus Thr25Asn ist bezüglich des Ansprechens auf eine antipsychotische Therapie sehr viel seltener untersucht worden als die beiden vorgenannten Polymorphismen. Bisher ist in der Literatur kein signifikanter Einfluss des Polymorphismus auf ein Therapieansprechen mit Antipsychotika beschrieben worden (Nöthen, 1995; Arranz, 2000).

Eine differenzierte Betrachtung des Therapieansprechens in Bezug auf die Neuroleptikatherapie oder die verschiedenen Symptomkategorien einer Psychose ist in der Literatur zu diesem Polymorphismus bisher nicht vorgenommen worden. In den mit unterschiedlichen antipsychotischen Medikamenten behandelten Patientengruppen (nur mit typischen, atypischen oder mit typischen und atypischen Neuroleptika behandelten Patienten) konnte ich keinen signifikanten Einfluss des Thr25Asn Polymorphismus auf das Therapieansprechen nachweisen. Auch die Analyse der ausschließlich mit Clozapin behandelten Patienten zeigte keine Assoziation. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit dem Genotyp Thr25Thr in Bezug auf die Positivsymptome schlechter auf die Therapie ansprachen (im Mittel um 7,7 Punkte) als die Patienten mit dem Genotyp Thr25Asn (im Mittel um 12,1 Punkte). Eine Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden.

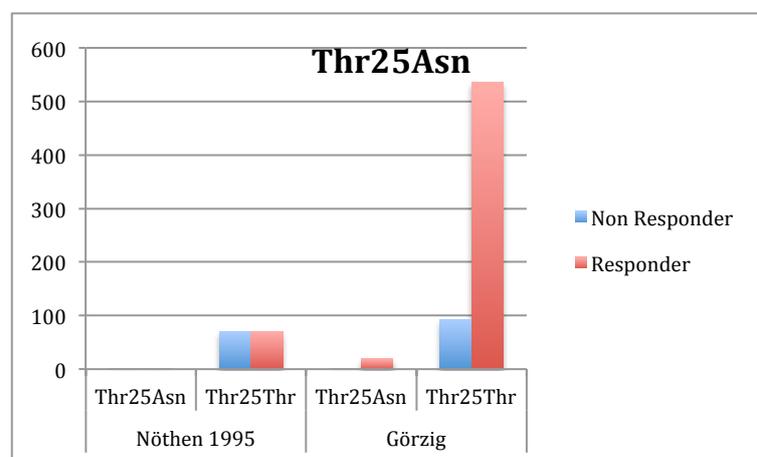


Abb. 43: Häufigkeitsvergleich der Genotypen des Polymorphismus Thr25Asn bezogen auf die Gruppen Non Responder und Responder nach den Definitionen der Autoren der jeweiligen Studien.

Thr25Asn vs Thr25Thr	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
Nöthen 1995	1,0	0,1- 7,3	1,0
Görzig	0,6	0,1- 2,5	0,8

Tab. 65: Darstellung der Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall bezogen auf den Genotyp Thr25Asn versus Thr25Thr und Non Response. P-Werte wurden mittels exaktem Test nach Fisher errechnet, da mehr als 20% der Zellen eine Häufigkeit von weniger als 5 aufwiesen. Therapieansprechen der vorliegenden Studie (Görzig) durch „Globale Einschätzung“ unabhängig von Neuroleptikatherapie.

Aus den Daten der vorliegenden Studie lässt sich kein Zusammenhang des Thr25Asn Polymorphismus mit dem Therapieansprechen auf eine antipsychotische Therapie, weder durch typische noch atypische Neuroleptika, herleiten.

5.3.4 Polymorphismus 516C/T

Eine Assoziation der Genvarianten des 516CT Polymorphismus mit dem Ansprechen auf eine antipsychotische Therapie konnte nicht nachgewiesen werden, weder für alle Patienten noch für die nur mit typischen oder nur mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten. Auch die bezüglich der Symptomkategorien Allgemeinsymptome, Positivsymptome oder Negativsymptome getrennte Auswertung konnte keine Assoziation nachweisen.

Der Unterschied im Therapieansprechen bezüglich der Negativsymptomatik in der Gruppe der Patienten, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind (p-Wert 0,04), ist in erster Linie als zufällig zu werten, da die Stichprobengröße in dieser Patientengruppe sehr gering war und nur vier Patienten mit dem Genotyp 516CT und keiner mit dem Genotyp 516TT untersucht wurden. Der signifikante Unterschied resultierte aus dem Verlauf der Negativsymptome zwischen Untersuchungszeitpunkt U1 und U2. Betrachtet man isoliert den Verlauf der Negativsymptomatik zwischen den Untersuchungszeitpunkten U2 und U3, kann kein signifikanter Unterschied gesehen werden (p-Wert 0,4). Nach Dichotomisierung in gute und schlechte Responder befanden sich alle Patienten mit dem Genotyp 516CT, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, in der Gruppe der schlechten Responder. Einen signifikanten Verteilungsunterschied konnte ich hier nicht nachweisen (p-Wert 0,1).

Ich sah einen Trend, dass bezüglich der Allgemeinsymptome und der Positivsymptome Patienten mit dem Genotyp 516CC schlechter auf eine Therapie mit atypischen Neuroleptika und besser auf eine Therapie mit typischen Neuroleptika ansprachen als die Patienten mit den Genotypen 516TT und 516CT (Tab. 23). Die Auswertung der durch die 3-stufige Bewertungsskala „Globale Einschätzung“ beurteilten Patienten zeigte ähnliche Ergebnisse. Patienten mit dem Genotyp 516CC, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind, waren fast doppelt so häufig in der Gruppe der Responder zu finden wie die Patienten mit den Genotypen 516TT/ 516CT (OR

für 516CC und Response 2,0; KI 0,5- 7,5; p-Wert 0,4). Bezüglich der Allgemeinsymptome konnte ich allerdings auch einen Unterschied in der Krankheitsschwere zu Beginn der

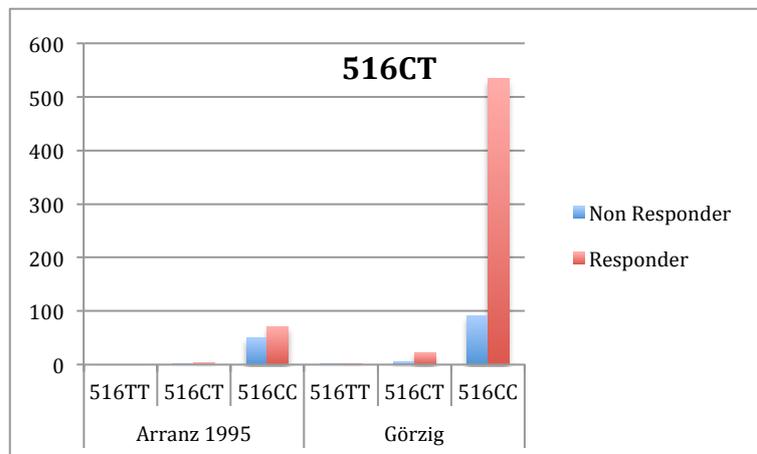


Abb. 44: Häufigkeitsvergleich der Genotypen des Polymorphismus 516CT bezogen auf die Gruppen Non Responder und Responder nach den Definitionen der Autoren der jeweiligen Studien.

516TT/ 516CT vs 516CC	OR	95% Konfidenzintervall	p Wert
Arranz 1995	0,5	0,05- 4,7	0,7
Görzig	1,4	0,6- 3,5	0,4

Tab. 66: Darstellung der Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall bezogen auf die Genotypen 516TT/ 516CT versus 516CC und Non Response. P-Werte wurden mittels exaktem Test nach Fisher errechnet, da mehr als 20% der Zellen eine Häufigkeit von weniger als 5 aufwiesen. Therapieansprechen der vorliegenden Studie (Görzig) durch „Globale Einschätzung“ unabhängig von Neuroleptikatherapie.

Untersuchung nachweisen, in dem Sinne, dass Patienten mit dem Genotyp 516TT, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind höhere PANSS General Punkte aufwiesen als die Patienten mit den anderen beiden Genotypen (p-Wert 0,055).

Zu dem Polymorphismus 516CT gibt es vergleichsweise wenig Literatur über den Zusammenhang des Polymorphismus mit dem Ansprechen auf eine antipsychotische Therapie. Erstmals wurde dieser Polymorphismus diesbezüglich 1995 durch Arranz untersucht (Arranz, 1995). Eine Assoziation mit dem Ansprechen auf eine Therapie mit Clozapin konnte hier nicht gezeigt werden. 2000 konnte Arranz die negative Assoziation bestätigen (Arranz, 2000). Ebenso konnte Ellingrod 2002 keine Assoziation dieses Polymorphismus mit dem Ansprechen auf das atypische Neuroleptikum Olanzapin sehen (Ellingrod, 2002).

Mit den Daten unserer Studie konnte ich die Ergebnisse der genannten Studien bestätigen. Zu der getrennten Auswertung bezüglich der Symptomkategorien der Psychosen gibt es in anderen Studien keine vergleichbaren Daten. Der in der vorliegenden Studie gesehene Trend, dass Patienten mit dem Genotyp 516CC besser auf eine antipsychotische Therapie ansprechen, zeigte sich in der Studie von Arranz 1995 nicht (Tab. 66). Hier waren diese Patienten eher häufiger in der Gruppe der Non Responder zu finden. In beiden Studien zeigten sich große Konfidenzintervalle, so dass hier keine Signifikanzen nachweisbar waren (Tab. 66; Arranz, 1995). Aufgrund des auch im Polymorphismus 516CT sehr selten vorkommenden

Variantenallels (516T), können aus den beschriebenen Trends keine weiteren Schlüsse gezogen werden. Um eindeutige Aussagen zum Einfluss des 516CT Polymorphismus auf das Ansprechen auf eine antipsychotische Therapie zu erhalten, müssten größere Patientengruppen untersucht werden.

5.4 Extrapiramidalmotorische Nebenwirkungen unter antipsychotischer Arzneitherapie

5.4.1 Eigene Befunde

Die Intensität der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Genotyp des 5HT_{2A}-Rezeptorgens wurde anhand des Parkinsonismus, gemessen mit der Simpson Angus Scale (SAS), beurteilt. Mit den Daten der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden, signifikant höhere Punkte in der SAS aufwiesen. Dies ist allgemein bekannt, sind doch die atypischen Neuroleptika unter anderem entwickelt worden, um die extrapyramidalmotorischen Störungen der antipsychotischen Therapie zu reduzieren (Lieberman, 2005; Meltzer, 2011).

Es konnte für keinen der untersuchten vier Polymorphismen (102T/C, His452Tyr, Thr25Asn und 516CT) ein signifikanter Unterschied in der Intensität des Parkinsonismus zwischen den jeweiligen Trägern der Genvarianten gesehen werden. Weder konnte ich dies für die Gesamtgruppe der Patienten nachweisen, noch für die drei Neuroleptikagruppen (nur typische Neuroleptika, nur atypische Neuroleptika, sowohl typische als auch atypische Neuroleptika).

5.4.2 Befunde anderer Studien

Es gibt nur wenig vergleichende Daten zur genetischen Assoziation der Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens mit dem Parkinsonismus. 2007 konnte an estnischen Patienten mit akuter Schizophrenie, die mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind, eine positive Assoziation des Allels 102C mit dem Auftreten von extrapyramidalmotorischen Störungen nachgewiesen werden (p-Wert 0,02, OR 3,2, 95% KI= 1,2-8,8; Gunes, 2007). Hier wurden als extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen der Parkinsonismus und die Akathisie erfasst und das Ergebnis in EPS positiv und EPS negativ dichotomisiert (Gunes, 2007). Es konnte nachgewiesen werden, dass in der Gruppe der EPS positiven Patienten signifikant häufiger Patienten mit dem Allel 102C waren als in der Gruppe der EPS negativen. Im gleichen Jahr wurde eine Studie mit italienischen Patienten veröffentlicht, die keine Assoziation der vier

5HT_{2A}-Rezeptorgenpolymorphismen (102T/C, His452Tyr, Thr25Asn und 516CT) mit dem Auftreten von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen unter einer Therapie mit typischen Neuroleptika nachweisen konnten (Güzey, 2007). Hier waren in der Gruppe der EPS positiven

Polymorphismus	Assoziation	p-Wert	Odds ratio (95% KI)	Anzahl/ ethnische Zusammensetzung	Zitat
Studien mit Assoziation					
102T/C	102TT häufiger bei Patienten ohne TD	0,04	1,5 (1,0- 2,3)	221 asiatische Patienten, 97 Kontrollen	Tan 2001
102T/C	102C Allel mit erhöhtem Risiko für TD	<0,001	2,4 (1,4- 4,0)	121 kaukasische Patienten	Segman 2001
102T/C	102CC häufiger bei Patienten mit TD	0,017	5,3 (1,2- 27,0)	84 kaukasische Patienten	Lattuada 2004
102T/C	102CC mit Risiko für TD assoziiert	<0,001	1,6 (1,2- 2,3)	635 gemischte Population	Lerer 2005
102T/C	102C Allel häufiger bei Patienten mit EPS	0,02	3,2 (1,2- 8,8)	47 kaukasische Patienten	Gunes 2007
Studien ohne Assoziation					
102T/C und -1438 G/A	keine Assoziation mit TD	ns	-	143 kaukasisch, 79 Kontrollen	Herken 2003
102T/C und -1438 G/A und His452Tyr	keine Assoziation mit TD	ns	-	109 kaukasische/ 27 afro-amerikanische Pat.	Basile 2001
102T/C, His452Tyr, Thr25Asn, 516CT	keine Assoziation mit EPS	ns	-	119 kaukasische Patienten	Güzey 2007

Tab. 67: Studien zur genetischen Assoziation der Polymorphismen im 5HT_{2A}-Rezeptorgen mit neuroleptikainduzierten extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen. TD – tardive Dyskinesie; EPS – extrapyramidalmotorische Störungen; ns – nicht signifikant.

Patienten neben Patienten mit Parkinsonismus auch Patienten mit tardiver Dyskinesie. Alle Patienten waren mit unterschiedlichen typischen (hoch potenten und niedrig potenten) Neuroleptika behandelt worden.

Sowohl die Genotypverteilung der genannten vier Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptors als auch die Allelverteilung waren zwischen den Gruppen EPS positiv und Kontrollgruppe nicht verschieden. Aus den Daten der CATIE Studie (siehe Kap. 2.1.5) wurden zwei genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zur Assoziation mit den extrapyramidalmotorischen Störungen veröffentlicht mit negativem Ergebnis bezüglich einer Assoziation des 5HT_{2A}-Rezeptorgens mit dem Auftreten von EPS (Alkelai, 2009; Aberg, 2010). In der Tabelle 67 sind die Studien zur Assoziation mit extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen dargestellt. Es zeigt sich, dass die Mehrzahl der Studien genetische Assoziationen zu der tardiven Dyskinesie behandelten. Hier sind auch die einzigen signifikanten Assoziationen mit den Genvarianten des 5HT_{2A}-Rezeptorgens beschrieben worden (Tab. 67).

Bislang sind pharmakogenetische Untersuchungen zu den extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen ausschließlich zu nur mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten durchgeführt worden. Unter diesen sind auch wie oben beschrieben, häufiger extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen beobachtet worden. Da die typischen Neuroleptika aber hauptsächlich über eine Blockade des dopaminergen Systems wirken und das serotoninerge

System nur gering beeinflussen, stellt sich die Frage, ob die Polymorphismen der serotoninenen Rezeptorgene auf die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen der mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten einen anderen Einfluss haben als auf die EPS der mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten (Güzey, 2007). Durch eine nach Neuroleptikagruppen getrennte Analyse wurde diese Frage in der vorliegenden Studie untersucht. Wie oben dargestellt, hatten die Genvarianten der Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens keinen unterschiedlichen Einfluss auf die Intensität des Parkinsonismus bei mit typischen oder mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten.

Wie in den Studien von Gunes und auch in den Studien zur tardiven Dyskinesie (Segman, 2001; Tan, 2001; Lattuada, 2004) konnte ich eine Tendenz zeigen, dass im Polymorphismus 102T/C Patienten mit dem Genotyp 102CC, sowohl unter typischen als auch unter atypischen Neuroleptika höhere SAS-Punkte aufwiesen im Vergleich zu den Patienten mit dem Genotyp 102TT. Diese Tendenz zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika behandelt worden sind, nicht.

In der Studie von Gunes mit einer Fallzahl von 47 Patienten wurde in der Gruppe der EPS positiven Patienten, die 25 Patienten umfasste, kein Patient mit dem Genotyp 102TT gefunden. Gunes schlussfolgerte daraus, dass Patienten, die EPS entwickeln, mindestens ein Wildtypallel (102C) haben müssen. In der deutlich größeren Stichprobe der vorliegenden Studie zeigten die Patienten mit dem Genotyp 102TT jedoch auch extrapyramidalmotorische Symptome, die sich in ihrer Stärke nicht von denen der anderen Patienten unterschieden.

Bezüglich der Genpolymorphismen His452Tyr, Thr25Asn und 516CT des 5HT_{2A}-Rezeptors gibt es nur wenige Daten zum Einfluss der Genotypen auf die Intensität von EPS im Rahmen einer antipsychotischen Therapie. Als einzige Studie ist die oben bereits beschriebene Studie von Güzey zu nennen (Güzey, 2007), in der genauso wie in der vorliegenden Studie keine Assoziation gesehen werden konnte. Aufgrund des in der Bevölkerung geringen Vorkommens des Variantenallels der Polymorphismen His452Tyr, Thr25Asn und 516CT, konnten in unserer Studie trotz der umfangreichen Stichprobengröße teilweise keine für die Variante homozygoten Patienten gesehen werden. Im Polymorphismus Thr25Asn wurden sogar in der Gruppe der nur mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten nur ein Patient mit dem Genotyp Thr25Asn beschrieben, so dass hier eine statistische Auswertung nicht möglich war. Um für die beschriebenen Polymorphismen mit den sehr seltenen Variantenallelen aussagekräftige statistische Analysen zu erhalten, wären noch deutlich größere Stichprobengrößen notwendig.

Neben den genetischen Faktoren beeinflussen auch demographische und klinische Faktoren die Entstehung der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen. Für die tardive Dyskinesie werden

hier u.a. das hohe Lebensalter, das weibliche Geschlecht, die ethnische Herkunft (afrikanische Amerikaner) und das frühe Auftreten von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen genannt (Zhang, 2011). Außerdem erhöhen Rauchen und Alkoholabusus das Risiko, an der tardiven Dyskinesie zu erkranken. In der vorliegenden Studie gab es zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede in der Intensität des Parkinsonismus. Die Genvarianten der vier Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens hatten weder bei den Frauen noch bei den Männern einen signifikanten Einfluss auf die SAS-Punkte. Dies wurde auch für alle Neuroleptikagruppen bestätigt.

5.4.3 Schlussfolgerung

Zur Planung einer effizienten individuellen Therapie stehen eine Vielzahl von antipsychotischen Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Nebenwirkungsprofilen zur Verfügung. Die Schwierigkeit, eine geeignete Therapie zu wählen, ist darauf zurückzuführen, dass es noch nicht möglich ist vorherzusagen, ob ein Patient auf eine spezielle antipsychotische Therapie anspricht und welche Nebenwirkungen in welcher Intensität er entwickeln wird. Die Nebenwirkungen der antipsychotischen Therapie sind in der Therapie der Psychosen ein entscheidender Faktor. Es kommt sehr häufig zu Therapieabbrüchen (mehr als 50 bis 60%), die in großen Teilen den Neuroleptikanebenwirkungen zugeschrieben werden (Lieberman, 2005; Kahn, 2008). Die Nebenwirkungen steigern den subjektiven Leidensdruck der Patienten und führen über eine Verringerung der Compliance zu einer gesteigerten Suizidalität (Malhotra, 2004). Eindeutige genetische Marker, die als Risikofaktoren für das Auftreten von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen dienen können, sind bislang nicht gefunden worden. Es wurde berichtet, dass das serotonerge System einen regulatorischen Einfluss auf die Dopaminfreisetzung in den nigrostriatalen und mesolimbischen Dopaminwegen hat. Serotonin hemmt die Dopaminfunktion und trägt somit zu pathologischen Bewegungsstörungen bei (Arranz, 2007; Arranz, 2008). Wie oben dargestellt, gibt es beständige Hinweise, dass genetische Varianten von Serotonin- und Dopaminrezeptoren neben dem Ansprechen auf eine antipsychotische Arzneitherapie auch für die unter dieser Therapie auftretenden Nebenwirkungen verantwortlich sind (Zhang, 2011). Wie die vielen diskrepanten Studienergebnisse zeigen, ist insofern aber sicherlich nicht eine einzelne genetische Variante verantwortlich, sondern eine Kombination aus vielen genetischen Varianten. Erschwerend kommt hinzu, dass auch andere Faktoren (z.B. demographische oder klinische) an dem Auftreten der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen beteiligt sind.

5.5 Körpergewichtsverhalten unter antipsychotischer Medikation

5.5.1 Eigene Befunde

In der vorliegenden Studie konnten die Beobachtungen anderer Studien bestätigt werden, bei denen es unter antipsychotischer Arzneitherapie zu einer Gewichtszunahme kommt. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von nur einem Monat kam es zu einer signifikanten Gewichtszunahme von im Mittel 1,8 kg (SD 3,8) bei einem mittleren Körpergewicht von 74,4 kg zu Beginn der Untersuchung. In der Varianzanalyse konnte für keinen der vier untersuchten Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptors (102T/C, His452Tyr, Thr25Asn, 516CT) ein signifikanter Einfluss auf den Körpergewichtsverlauf nachwiesen werden. Patienten, die nur mit typischen Neuroleptika behandelt worden sind, nahmen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen im Durchschnitt ein Kilogramm weniger Gewicht zu (1,7 kg; SD 4,0) als Patienten, die nur mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (2,7 kg; SD 4,2). In keiner der Neuroleptikagruppen konnte ich einen signifikanten Einfluss der vier untersuchten Polymorphismen nachweisen. Die in unserer Studie untersuchten Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptors scheinen nach meinen Ergebnissen nicht in die Gewichtszunahme unter antipsychotischer Therapie involviert zu sein.

5.5.2 Befunde anderer Studien

Wie in der vorliegenden Studie bestätigt, wird eine Gewichtszunahme bei den atypischen Neuroleptika stärker als bei den typischen Neuroleptika beobachtet (Leucht, 2009). In der CATIE Studie zeigte Olanzapin die stärkste Gewichtszunahme (4,2 kg in 18 Monaten), was ein häufiger Grund war, dieses Medikament abzusetzen (Lieberman, 2005). Diese Ergebnisse konnten in der EUFEST Studie 2008 bestätigt werden (13,9 kg in 12 Monaten unter Olanzapin versus 7,8 kg unter Haloperidol; Kahn, 2008).

Zwillingsstudien lassen auch bei dieser Arzneimittelnebenwirkung eine genetische Ursache vermuten (Theisen, 2005). Da Serotonin und Histaminrezeptoren eine bedeutende Rolle in der Kontrolle des Essverhaltens spielen, sind genetische Variationen an diesen Rezeptoren mögliche Kandidaten für pharmakogenetische Untersuchungen zur Gewichtszunahme unter Neuroleptikatherapie (Arranz, 2007). Die meisten signifikanten Ergebnisse zeigten sich zu der Assoziation der Gewichtszunahme mit genetischen Varianten des 5HT_{2C}-Rezeptorgens. 2003 beschrieb Reynolds eine Assoziation des -759T/C Polymorphismus dieses Rezeptorgens mit neuroleptikainduzierter Gewichtszunahme (Reynolds, 2003). Diese Ergebnisse konnten in vielen Studien bestätigt werden, so dass dieser Polymorphismus bis heute einen vielversprechenden

Ansatz zur Erklärung der genetischen Ursachen der neuroleptikainduzierten Gewichtszunahme bildet (Zhang, 2011).

Genetische Polymorphismen des 5HT_{2A}-Rezeptorgens konnten bislang nicht mit der Gewichtszunahme unter Neuroleptikatherapie in Zusammenhang gebracht werden. Einzig wurde bislang der Polymorphismus 102T/C zu dieser Fragestellung untersucht. Unter einer Therapie mit Clozapin konnte an chinesischen Patienten keine genetische Assoziation mit der Gewichtszunahme beschrieben werden (Hong, 2001).

5.5.3 Schlussfolgerung

Es besteht weiterhin die Vermutung, dass Veränderungen im serotonineren System an der neuroleptikainduzierten Gewichtszunahme beteiligt sind. Möglicherweise sind andere Genvarianten des 5HT_{2A}-Rezeptors als die hier untersuchten mit einer Gewichtszunahme assoziiert. Eine genomweite Assoziationsstudie könnte zu dieser Fragestellung weitere Klarheit bringen. Vielversprechend scheint der Ansatz zu sein, dass die o.g. Genvarianten des 5HT_{2C}-Rezeptors mit der Gewichtszunahme unter einer antipsychotischen Therapie in Verbindung stehen. Die in Zwillingsstudien nachgewiesene Erblichkeit dieser Arzneimittelnebenwirkung ist sicherlich nicht allein auf eine Genvariation von Rezeptoren im serotonineren oder dopaminergen System zurückzuführen. Auch hier werden demografische und klinische Faktoren einen großen Einfluss haben. Da die Akzeptanz der antipsychotischen Therapie ein entscheidender Faktor für deren Wirksamkeit ist und neben den extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen die Gewichtszunahme häufig die Akzeptanz drastisch reduziert, sind weitere pharmakogenetische Untersuchungen wünschenswert, um die genetischen Ursachen dieser Nebenwirkungen besser zu verstehen und in die Entwicklung neuer antipsychotischer Arzneimittel mit besserem Nebenwirkungsprofil einfließen zu lassen.

6. Literatur

1. Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT: Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT_{2A} receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004 Mar 1;67(1):53-62.
2. Aberg K, Adkins DE, Bukszár J, et al: Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2010 Feb 1;67(3):279-82. Epub 2009 Oct 28.
3. Ackenheil M: Zum gegenwärtigen Stand der genetisch orientierten Schizophrenieforschung. In: Möller HJ, Müller N: *Schizophrenie : moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie*, Springer Verlag Wien (1998), ISBN 3-211-83086-3;
4. Aghajanian GK, Marek GJ: Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology.* 1999 Aug;21(2 Suppl):16S-23S.
5. Aktories K, Förstermann U: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Auflage, 2009; Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München: Seiten 310-17; ISBN 978-3-437-42522-6
6. Alex KD, Pehek EA: Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther.* 2007 Feb;113(2):296-320. Epub 2006 Oct 17.
7. Alkelai A, Greenbaum L, Rigbi A, Kanyas K, Lerer B: Genome-wide association study of antipsychotic-induced parkinsonism severity among schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2009 Oct;206(3):491-9. Epub 2009 Aug 13.
8. Arranz M, Collier D, Sodhi M, et al: Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet.* 1995 Jul 29;346(8970):281-2.
9. Arranz MJ, Collier DA, Munro J, et al: Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci Lett.* 1996 Oct 18;217(2-3):177-8.
10. Arranz MJ, de Leon J: Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry.* 2007 Aug;12(8):707-47. Epub 2007 Jun 5.
11. Arranz MJ, Kapur S: Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull.* 2008 Nov;34(6):1130-44. Epub 2008 Aug 27.

12. Arranz MJ, Lin MW, Powell J, Kerwin R, Collier D: 5HT_{2A} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet*. 1996a Jun 29;347(9018):1831-2.
13. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, et al: Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1615-6.
14. Arranz MJ, Munro J, Owen MJ, et al: Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry*. 1998 Jan;3(1):61-6.
15. Arranz MJ, Munro J, Sham P, et al: Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr Res*. 1998a Jul 27;32(2):93-9.
16. Badner JA, Gershon ES: Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):405-11
17. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, et al: Lack of association between serotonin-2A receptor gene (HTR_{2A}) polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001 Mar;6(2):230-4.
18. Boose JA, Kuismanen E, Gerard R, Sambrook J, Gething MJ: The single-chain form of tissue-type plasminogen activator has catalytic activity: studies with a mutant enzyme that lacks the cleavage site. *Biochemistry*. 1989 Jan 24;28(2):635-43.
19. Bortolato M, Chen K, Shih JC: Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008 Oct-Nov;60(13-14):1527-33. Epub 2008 Jul 4.
20. Bradley PB, Engel G, Feniuk W, et al: Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*. 1986 Jun;25(6):563-76.
21. Brockmüller J, Kirchheiner MD, Schmider MD: The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2002;72(4)438-52
22. Brunello N, Masotto C, Steardo L, Markstein R, Racagni G: New insights into the biology of schizophrenia through the mechanism of action of clozapine. *Neuropsychopharmacology*. 1995 Nov;13(3):177-213.
23. Burris KD, Molski TF, Xu C, et al: Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jul;302(1):381-9.

24. Campbell M, Young PI, Bateman DN, Smith JM, Thomas SH: The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Jan;47(1):13-22.
25. Canton H, Verrièle L, Colpaert FC: Binding of typical and atypical antipsychotics to 5-HT_{1C} and 5-HT₂ sites: clozapine potently interacts with 5-HT_{1C} sites. *Eur J Pharmacol.* 1990 Nov 20;191(1):93-6.
26. Carlsson A, Lindqvist M: Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963;20:140-4
27. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML: Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249 Suppl 4:37-43.
28. Casey DE: Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res.* 1991 Mar-Apr;4(2):109-20.
29. Chen K, Yang W, Grimsby J, Shih JC: The human 5-HT₂ receptor is encoded by a multiple intron-exon gene. *Brain Res Mol Brain Res.* 1992 Jun;14(1-2):20-6.
30. Chen SF, Shen YC, Chen CH: HTR_{2A} A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2009 Aug;205(2):285-92. Epub 2009 Apr 23.
31. Cheng YF, Lundberg T, Bondesson U, Lindström L, Gabrielsson J: Clinical pharmacokinetics of clozapine in chronic schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;34(5):445-9.
32. Choc MG, Hsuan F, Honigfeld G: Single- vs multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in psychiatric patients. *Pharm Res.* 1990 Apr;7(4):347-51.
33. Choi DS, Birraux G, Launay JM, Maroteaux L: The human serotonin 5-HT_{2B} receptor: pharmacological link between 5-HT₂ and 5-HT_{1D} receptors. *FEBS Lett.* 1994 Oct 3;352(3):393-9.
34. Citrome L: A review of aripiprazole in the treatment of patients with schizophrenia or bipolar I disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006 Dec;2(4):427-43.
35. Citrome L: Drug safety evaluation of ziprasidone. *Expert Opin Drug Saf.* 2011 May;10(3):437-48. Epub 2011 Feb 19.
36. Coccaro EF: Serotonin in major psychiatric disorders. American Psychiatric Press, Washington DC 1990 Buch

37. Conn PJ, Sanders-Bush E: Central serotonin receptors: effector systems, physiological roles and regulation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;92(3):267-77.
38. Cravchik A, Sibley DR, Gejman PV: Analysis of neuroleptic binding affinities and potencies for the different human D2 dopamine receptor missense variants. *Pharmacogenetics*. 1999 Feb;9(1):17-23.
39. Davis JM, Chen N, Glick ID: A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):553-64.
40. Delay J, Deniker P: Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. *J Clin Exp Psychopathol*. 1955 Apr-Jun;16(2):104-12.
41. DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde): *Behandlungsleitlinie Schizophrenie aus Reihe S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1*, ISBN 978-3-7985-1493-5
42. Egan CT, Herrick-Davis K, Miller K, Glennon RA, Teitler M: Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Apr;136(4):409-14.
43. Ellingrod VL, Lund BC, Miller D, et al: 5-HT_{2A} receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 2003 Spring;37(2):109-12.
44. Erdmann J, Shimron-Abarbanell D, Rietschel M, et al: Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Hum Genet*. 1996 May;97(5):614-9.
45. Falkai P, Gaebel W: *Band 1: S3 - Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie Behandlungsleitlinie Schizophrenie 2006*, ISBN 3-7985-1493-3
46. Freedman R: Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30;349(18):1738-49.
47. Freedman R: The Choice of Antipsychotic Drugs for Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;335;12
48. Gaddum JH, Picarelli ZP: Two kinds of tryptamine receptor. *Br J Pharmacol* 1957, Sep;12(3): 323-8
49. Gottesman II, Shields J: *Schizophrenia, the epigenetic puzzle*. Cambridge University Press 1982
50. Grahame-Smith DG: Tryptophan hydroxylation in brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1964 Aug 11;16(6):586-92.

51. Green AR: Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl 1:S145-52.
52. Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB: Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry*. 1994 Aug 16;33(32):9414-9.
53. Gunes A, Scordo MG, Jaanson P, Dahl ML: Serotonin and dopamine receptor gene polymorphisms and the risk of extrapyramidal side effects in perphenazine-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Mar;190(4):479-84. Epub 2006 Nov 11.
54. Güzey C, Lopez-Rodriguez R, Myhre R, Spigset O: Allele and genotype frequencies of serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms in a Norwegian population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011 Jul-Aug;15(7-8):557-63. Epub 2011 Mar 31.
55. Güzey C, Scordo MG, Spina E, Landsem VM, Spigset O: Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms*.
56. Hallmayer J, Kennedy JL, Wetterberg L, Sjögren B, Kidd KK, Cavalli-Sforza LL: Exclusion of linkage between the serotonin₂ receptor and schizophrenia in a large Swedish kindred. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Mar;49(3):216-9.
57. Hamdani N, Bonnière M, Adès J, Hamon M, Boni C, Gorwood P: Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on the association between the 5-HT_{2A} receptor gene and response to antipsychotics. *Neurosci Lett*. 2005 Mar 22;377(1):69-74. Epub 2004 Dec 22.
58. Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ: Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function. *FASEB J*. 1990 Aug;4(11):2881-9.
59. Hawi Z, Myakishev MV, Straub RE, et al: No association or linkage between the 5-HT_{2A}/T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families. *Am J Med Genet*. 1997 Jul 25;74(4):370-3.
60. Hazelwood LA, Sanders-Bush E: His452Tyr polymorphism in the human 5-HT_{2A} receptor destabilizes the signaling conformation. *Mol Pharmacol*. 2004 Nov;66(5):1293-300.

61. He L, Li T, Melville C, et al: 102T/C polymorphism of serotonin receptor type 2A gene is not associated with schizophrenia in either Chinese or British populations. *Am J Med Genet.* 1999 Feb 5;88(1):95-8.
62. Heinz A: The dopamine hypothesis of schizophrenia. New findings for an old theory. *Nervenarzt* 2000: Jan;71(1):54-7
63. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al: Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Jan;62(1):19-28.
64. Herken H, Erdal ME, Böke O, Savaş HA: Tardive dyskinesia is not associated with the polymorphisms of 5-HT_{2A} receptor gene, serotonin transporter gene and catechol-o-methyltransferase gene. *Eur Psychiatry.* 2003 Mar;18(2):77-81.
65. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, Yang KH, Tsai SJ: Genetic variants of the serotonin system and weight change during clozapine treatment. *Pharmacogenetics.* 2001 Apr;11(3):265-8.
66. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR: Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002 Apr;71(4):533-54.
67. ICD-10-GM Version 2012: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2012; herausgegeben 23.09.2011; <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2012/systematik/>
68. Ichikawa J, Meltzer HY: Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249 Suppl 4:90-8.
69. Inayama Y, Yoneda H, Sakai T, et al: Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet.* 1996 Feb 16;67(1):103-5.
70. Jacobs BL, Azmitia EC: Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev.* 1992 Jan;72(1):165-229.
71. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al: Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Oct;63(10):1079-87.

72. Joober R, C Benkelfat, K Brisebois, et al: T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci.* 1999 March; 24(2): 141–146
73. Kahn RS, Davidson M, Siever L, Gabriel S, Apter S, Davis KL: Serotonin function and treatment response to clozapine in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1993 Sep;150(9):1337-42.
74. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al; EUFEST study group. *Lancet.* 2008 Mar 29;371(9618):1085-97.
75. Kaiser R, Tremblay PB, Klufmüller F, Roots I, Brockmüller J: Relationship between adverse effects of antipsychotic treatment and dopamine D(2) receptor polymorphisms in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2002;7(7):695-705.
76. Kane JM: Schizophrenia. *N Engl J Med.* 1996 Jan 4;334(1):34-41.
77. Kapur S, Remington G: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1996 Apr;153(4):466-76.
78. Kapur S: A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging. *Mol Psychiatry* 1998;3:135-140
79. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
80. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D: Outcome and family study of the subtypes of schizophrenia in the west of Ireland. *Am J Psychiatry.* 1994 Jun;151(6):849-56.
81. Kendler KS, Robinette CD: Schizophrenia in the National Academy of Sciences-National Research Council Twin Registry: a 16-year update. *Am J Psychiatry* 1983; Dec;140(12):1551-63
82. Kim Y, Zerwas S, Trace SE, Sullivan PF: Schizophrenia genetics: where next?, *Schizophr Bull.* 2011 May;37(3):456-63
83. 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 May;9(5):442-73.
84. Klinker R, Silbernagl S: *Lehrbuch der Physiologie.* Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1994), S 33ff u 68ff, ISBN3-13-796001-0
85. Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, Chang WH: Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT_(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry.* 2002 Sep;159(9):1593-5.

86. Lattuada E, Cavallaro R, Serretti A, Lorenzi C, Smeraldi E: Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT_{2A} variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004 Dec;7(4):489-93. Epub 2004 Sep 22.
87. Lerer B, Segman RH, Tan EC, et al: Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005 Sep;8(3):411-25. Epub 2005 Apr 28.
88. 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 Jan 3;373(9657):31-41. Epub 2008 Dec 6.
89. Leysen JE, Niemegeers CJ, Tollenaere JP, Laduron PM: Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature*. 1978 Mar 9;272(5649):168-71.
90. Leysen JE: 5-HT₂ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004 Feb;3(1):11-26.
91. Li D, Duan Y, He L: Association study of serotonin 2A receptor (5-HT_{2A}) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Feb 17;340(3):1006-15. Epub 2006 Jan 4.
92. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. Epub 2005 Sep 19.
93. Lieberman JA: Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 3:38-43.
94. Lin CH, Tsai SJ, Yu YW, et al: No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport*. 1999 Jan 18;10(1):57-60.
95. Lindström LH, Gefvert O, Hagberg G, et al: Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 1;46(5):681-8.
96. Łukasiewicz S, Faron-Górecka A, Kędracka-Krok S, Dziedzicka-Wasylewska M: Effect of clozapine on the dimerization of serotonin 5-HT_(2A) receptor and its genetic variant 5-HT_(2A)H425Y with dopamine D(2) receptor. *Eur J Pharmacol*. 2011 Jun 1;659(2-3):114-23. Epub 2011 Apr 9.

97. Malhotra AK, Goldman D, Buchanan R, Breier A, Pickar D: 5HT_{2A} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet*. 1996 Jun 29;347(9018):1830-1.
98. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Breier A, Buchanan R, Pickar D: Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am J Psychiatry*. 1996a Aug;153(8):1092-4.
99. Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kennedy JL: Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry*. 2004 May;161(5):780-96.
100. Masellis M, Basile V, Meltzer HY, et al: Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 1998 Aug;19(2):123-32.
101. Masellis M, Basile VS, Ozdemir V, Meltzer HY, Macciardi FM, Kennedy JL: Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 1;47(3):252-66.
102. Masellis M, Paterson AD, Badri F, et al: Genetic variation of 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet*. 1995 Oct 21;346(8982):1108.
103. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J: Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76. Epub 2008 May 14.
104. McGuffin P: Genetic basis of schizophrenia, *Lancet* 1995: Sep 9;346(8976):678-82
105. Meltzer HY, Huang M: In vivo actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems. *Prog Brain Res*. 2008;172:177-97.
106. Meltzer HY, Kennedy J, Dai J, Parsa M, Riley D: Plasma clozapine levels and the treatment of L-DOPA-induced psychosis in Parkinson's disease. A high potency effect of clozapine. *Neuropsychopharmacology*. 1995 Feb;12(1):39-45.
107. Meltzer HY, Massey BW: The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol*. 2011 Feb;11(1):59-67. Epub 2011 Mar 21.
108. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989 Oct;251(1):238-46.
109. Meltzer HY, Okayli G: Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry*. 1995a Feb;152(2):183-90.

110. Meltzer HY: Clozapine: is another view valid? *Am J Psychiatry*. 1995b Jun;152(6):821-5.
111. Meltzer HY: Genetics and etiology of schizophrenia and bipolar disorder, *Biol Psychiatry* 2000 Feb 1;47(3):171-3
112. Meltzer HY: The Clozapine Story. *The Handbook of Psychopharmacology Trials*. New York, NY, New York University Press 1979
113. Meltzer HY: The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Aug;21(2 Suppl):106S-115S.
114. Meyer JM: A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry*. 2002 May;63(5):425-33.
115. Möller HJ, Laux G: *Psychiatrie und Psychotherapie*: Georg Thieme Verlag Stuttgart (2005), Seiten 134-161 und 492-498, ISBN 3-13-128543-5
116. Möller HJ: Atypical neuroleptics: a new approach in the treatment of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249 Suppl 4:99-107.
117. Möller HJ: Review: Treatment of schizophrenia. State of the art. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:229-234
118. Montagne M: LSD at 50: Albert Hofmann and his discovery. *Pharm Hist*. 1993;35(2):70-3.
119. Mueser KT, McGurk SR: Schizophrenia. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2063-72.
120. Murray RM, Van Os J: Predictors of outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Apr;18(2 Suppl 1):2S-4S.
121. Nelson DL: 5-HT₅ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004 Feb;3(1):53-8.
122. Nimgaonkar VL, Zhang XR, Brar JS, DeLeo M, Ganguli R: 5-HT₂ receptor gene locus: association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psychiatr Genet*. 1996 Spring;6(1):23-7.
123. Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, et al: Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1993 Feb 15;33(4):227-35.
124. Nöthen MM, Rietschel M, Erdmann J, et al: Genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet*. 1995 Sep 30;346(8979):908-9.

125. Oluo DC, Hyde TM, Kleinman JE: The role of serotonin in schizophrenia: an overview of the nomenclature, distribution and alterations of serotonin receptors in the central nervous system. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;112(1 Suppl):S5-15.
126. Ozaki N, Manji H, Lubierman V, Lu SJ, Lappalainen J, Rosenthal NE, Goldman D: A naturally occurring amino acid substitution of the human serotonin 5-HT_{2A} receptor influences amplitude and timing of intracellular calcium mobilization. *J Neurochem*. 1997 May;68(5):2186-93.
127. Ozaki N, Rosenthal NE, Pesonen U, et al: Two naturally occurring amino acid substitutions of the 5-HT_{2A} receptor: similar prevalence in patients with seasonal affective disorder and controls. *Biol Psychiatry*. 1996 Dec 15;40(12):1267-72.
128. Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, Kerwin RW, Makoff AJ: The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry*. 2004 Sep 15;56(6):406-10.
129. Pramyothin P, Khaodhiar L: Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Oct;17(5):460-6.
130. 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 Apr;160(4):677-9.
131. Saltzman AG, Morse B, Whitman MM, Ivanshchenko Y, Jaye M, Felder S: Cloning of the human serotonin 5-HT₂ and 5-HT_{1C} receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991 Dec 31;181(3):1469-78.
132. Sartorius N, World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Clinical descriptions and diagnostic guidelines, www.who.int/entity/classifications/icd/en/bluebook.pdf Jahr???
133. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Textrevision – DSM-IV-TR, Hogrefe Verlag 2003, ISBN: 978-3-8017-1660-8
134. Schmidt CJ, Sorensen SM, Kehne JH, Carr AA, Palfreyman MG: The role of 5-HT_{2A} receptors in antipsychotic activity. *Life Sci*. 1995;56(25):2209-22.
135. Schmuck K, Ullmer C, Engels P, Lübbert H: Cloning and functional characterization of the human 5-HT_{2B} serotonin receptor. *FEBS Lett*. 1994 Mar 28;342(1):85-90.
136. Scordo MG, Spina E: Cytochrome P450 polymorphisms and response to antipsychotic therapy. *Pharmacogenomics*. 2002 Mar;3(2):201-18.

137. Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, et al: Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001 Mar;6(2):225-9.
138. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, et al: Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Aug;28(8):1400-11. Epub 2003 May 21.
139. Shinkai T, Ohmori O, Kojima H, Terao T, Suzuki T, Abe K: Negative association between T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene and schizophrenia in Japan. *Hum Hered*. 1998 Jul-Aug;48(4):212-5.
140. Simpson GM, Angus JW: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9.
141. Sodhi MS, Arranz MJ, Curtis D, et al: Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT_{2C} receptor gene. *Neuroreport*. 1995 Dec 29;7(1):169-72.
142. Spurlock G, Heils A, Holmans P, et al: A family based association study of T102C polymorphism in 5HT_{2A} and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Mol Psychiatry*. 1998 Jan;3(1):42-9.
143. Stompe T: Are we witnessing the disappearance of catatonic schizophrenia?, *Compr Psychiatry* 2002: May-Jun; 43(3):167-74
144. Tan EC, Chong SA, Mahendran R, Dong F, Tan CH: Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor. *Biol Psychiatry*. 2001 Jul 15;50(2):144-7.
145. 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 Dec;15(4):285-9
146. Tölle R, Lempp R: *Psychiatrie : einschliesslich Psychotherapie*, 11. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1996), ISBN 3-540-61252-1
147. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Smalc V: Aripiprazole: an overview of a novel antipsychotic. *Psychiatr Danub*. 2005 Jun;17(1-2):67-75.
148. van Os J, Kapur S: Schizophrenia. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):635-45.
149. Verga M, Macciardi F, Cohen S, Pedrini S, Smeraldi E: No association between schizophrenia and the serotonin receptor 5HT_{2A} in an Italian population. *Am J Med Genet*. 1997 Feb 21;74(1):21-5.

150. Volavka J, Czobor P, Derks EM, et al: EUFEST Study Group: Efficacy of antipsychotic drugs against hostility in the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry*. 2011 Jul;72(7):955-61.
151. Warren JT Jr, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK: An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2): detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum Mol Genet*. 1993 Mar;2(3):338.
152. Williams J, McGuffin P, Nöthen M, Owen MJ: Meta-analysis of association between the 5-HT_{2A} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMASS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia. *Lancet*. 1997 Apr 26;349(9060):1221.
153. Williams J, Spurlock G, McGuffin P, et al: Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2A-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet*. 1996 May 11;347(9011):1294-6.
154. Woolley DW: *The Biochemical Bases of Psychoses* (New York: John Wiley & Sons, Inc.: 1962).
155. Zhang JP, Malhotra AK: Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Jan;7(1):9-37.
156. Zhang XN, Jiang SD, He XH, Zhang LN: 102T/C SNP in the 5-hydroxytryptamine receptor 2A (HTR_{2A}) gene and schizophrenia in two southern Han Chinese populations: lack of association. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 Apr 1;126B(1):16-8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ingo Görzig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Genetische Polymorphismen im 5HT_{2A}-Rezeptor und deren Einfluss auf das Erkrankungsrisiko und den Therapieverlauf bei Schizophrenie**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. I. Roots und Herrn Prof. Dr. med. J. Brockmöller für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. med. R. Kaiser und Frau Dr. med. G. Laschinski für die fachliche Unterstützung und Beratung bei der Abfassung der Arbeit und den an der Erfassung der klinischen Daten beteiligten Personen.

Ich danke weiterhin Michaela Görzig, Dr. med. Marlies Walldorf, Nicole Kuhnert, Bärbel Görzig, Dr. med. dent. Joachim Görzig, Dr. Anke Görzig, Ilija Tomic, Sven Müller, Frau Maschinski und allen, die mir bei der Durchführung der Arbeit hilfreich zur Seite gestanden haben.