

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

## **DISSERTATION**

Einfluss des 40 Basenpaar variable number of tandem repeat  
des humanen Dopamintransporters auf die Entwicklung  
extrapyramidal-motorischer Arzneimittelwirkungen bei  
schizophrenen Patienten unter Antipsychotikatherapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Alexander Richard Karl Ceccucci-Völker  
aus Ankara, Türkei

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Brockmüller  
2. Prof. Dr. med. R. Hellweg  
3. Prof. Dr. med. J. Kirchheiner

Datum der Promotion: 20.11.2009

*Für  
Maria Chiara,  
Carl Fabian,  
Lara Elly Alice,  
Emma Valentina  
und meine Eltern.*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Schizophrenie	1
1.1.1	Epidemiologie der Schizophrenie	1
1.1.2	Äthiologie der Schizophrenie	1
1.1.3	Einteilungen der organischen und nicht organischen Psychose	2
1.1.4	Diagnostik der Schizophrenie	2
1.1.5	Die Pharmakotherapie der Schizophrenie	2
1.2	Dopamin	3
1.2.1	Dopamintransporter	4
1.2.2	Genetische Varianz	4
1.2.3	DAT1 - Variable Number of Tandem Repeat (VNTR)	5
1.3	Nebenwirkungen der Antipsychotika	5
1.3.1	Extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen	6
1.3.1.1	Frühdyskinesien	6
1.3.1.2	Parkinsonoid	7
1.3.1.3	Akathisie	7
1.3.1.4	Spätdyskinesie oder tardive Dyskinesie	7
1.3.2	Vegetative Nebenwirkungen	8
1.3.3	Andere UAWs	9
1.4	Prädiktoren für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) unter Antipsychotikatherapie	9
1.5	Herleitung der Fragestellung, Zielsetzung und Studienhypothese	10
<b>2</b>	<b>Studie, Material und Methoden</b>	<b>12</b>
2.1	Studie	12
2.1.1	Erhebung der UAWs	14
2.2	Material	15
2.2.1	Reagenzien	15
2.2.2	Geräte	16
2.2.3	Primersequenzen	17
2.3	Methoden	17
2.3.1	DNS-Extraktion	17
2.3.2	PCR	17

2.3.3	Reaktionsbedingungen der PCR	17
2.3.4	Agarosegelherstellung, Gelelektrophorese, Visualisierung und Dokumentation	18
2.4	Statistische Methoden	19
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	21
3.1	Merkmale des Patientenkollektivs	21
3.2	Häufigkeit der DAT1 40bp VNTR Varianten im Patientenkollektiv	23
3.2.1	Genotypverteilung unter den Geschlechtern	26
3.2.2	Alter der Patienten bei Erstmanifestation der Schizophrenie und Genotypverteilung	27
3.2.3	Rauchverhalten und Genotypverteilung	30
3.2.4	Anzahl der Schizophrenierezidive und Genotyp	31
3.2.5	Diagnosen bezogen auf Allelhäufigkeit und Genotyp	32
3.3	Zusammenhang zwischen den klinisch-demographischen Einflussgrößen und der Intensität von UAWs bei der Therapie mit Antipsychotika	35
3.4	Einfluss der Allele und Genotypen des Dat1 40bp VNTR auf die Intensität von unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemessen anhand der EPS-, AIMS- und BARS-Skalen	37
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	41
4.1	Häufigkeit der genetischen Varianten des DAT1 40bp VNTR in der Studienpopulation	42
4.2	Einfluss der Dat1 40bp VNTR Varianten auf die erfassten klinisch-demographischen Parameter	43
4.2.1	Geschlecht	44
4.2.2	Erstmanifestationsalter	44
4.2.3	Rauchenverhalten	45
4.2.4	Erkrankungsrezidive der Schizophrenie	46
4.3	Verteilung der DAT1 40bp VNTR Varianten bei den schizophrenen Patienten und den Diagnosen	46
4.4	Zusammenhang zwischen den klinischen Einflussgrößen und der Intensität von UAWs bei der Therapie mit Antipsychotika	49

4.5	Einfluss der DAT 40bp VNTR Varianten auf extrapyramidal- motorische Nebenwirkungen	53
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>70</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>72</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>74</b>
	<b>Erklärung</b>	<b>75</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>76</b>

## 1 Einleitung

### 1.1 Schizophrenie

Die Krankheit Schizophrenie verläuft langsam fortschreitend oder stufenförmig in unregelmäßigen Sprüngen und Schüben. Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Als mögliche Gründe werden genannt: Genetische Disposition, soziale Faktoren und Störungen des Neurotransmitterstoffwechsels [30][68].

#### 1.1.1 Epidemiologie der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist die häufigste der endogenen Psychosen mit einer Prävalenz von 0,5% der Bevölkerung, sowie mit einem weltweiten lebenslangen Morbiditätsrisiko in der Allgemeinbevölkerung von 1%. Bei engefasster Definition der Diagnose Schizophrenie beträgt die jährliche Inzidenz ungefähr ein Fall pro 10.000 Einwohner. Zählt man die indirekten Folgekosten zu den Behandlungskosten dazu, so gehört die Schizophrenie zu den zehn kostenintensivsten Krankheiten weltweit. Selbst unter optimaler Therapie sind ca. 10% der an Schizophrenie Erkrankten dauerhaft behindert. Mehr als 80% der Erkrankten sind nicht mehr, oder nur noch Teilzeit, beschäftigt. Häufig sind sie auf öffentliche Unterstützung angewiesen [26][30][45][47][57].

#### 1.1.2 Ätiologie der Schizophrenie

Der Ausbruch der Erkrankung scheint multifaktoriell bedingt zu sein. Wahrscheinlich besteht bei den Individuen eine genetische Veranlagung als Grundlage. Der Ausbruch wird dann durch Umwelteinflüsse getriggert [98].

*Gottesmann* hat eine grobe Zusammenfassung der Risiken Verwandter von an Schizophrenie Erkrankten, anhand von Familien- und Zwillingsstudien in europäischen Populationen, zwischen 1920 und 1987 aufgestellt. Darin beschreibt er einen Zusammenhang zwischen dem Verwandtschaftsgrad zu einem an Schizophrenie Erkrankten und der Wahrscheinlichkeit selber an Schizophrenie zu erkranken. Dies legt eine, zumindest teilweise, genetische Grundlage der Erkrankung nahe [42].

### 1.1.3 Einteilungen der organischen und nicht organischen Psychose

Die Schizophrenie mit ihren Subtypen bezeichnet man auch als schizophrene Psychosen. Sie gehören alle zu den **nicht-organischen Psychosen**. Davon abzugrenzen sind die **organischen Psychosen**. Diese umfassen die **akuten organischen Psychosen**, welche reversibel sind, sowie die **chronisch organischen Psychosen** welche irreversibel sind [26][30][98].

### 1.1.4 Diagnostik der Schizophrenie

Die Diagnose wird anhand der beiden international gebräuchlichen diagnostischen Klassifikations- und Diagnosehandbüchern, dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) [26] und der Sektion F der ICD-10 [46] sowie den dazugehörigen ICD-10 Forschungskriterien, welche beide mit relativ guter Übereinstimmung die Erkrankungen kodifizieren und beschreiben, gestellt [30][98].

### 1.1.5 Die Pharmakotherapie der Schizophrenie

Die Einteilung der Antipsychotika in typische und atypische Antipsychotika hat historische Gründe. Für den praktischen Gebrauch werden die Antipsychotika in schwach, mittel und stark wirksam eingeteilt. Dabei dient das Chlorpromazin als Referenzsubstanz mit der Wirkungsstärke von 1. Das Chlorpromazin war das erste Neuroleptikum im Einsatz zur Behandlung psychotischer Symptome [22][80]. Diese Wirkungsstärke wurde aus der Affinität des Stoffes zum Dopaminrezeptor  $D_2$  ( $DRD_2$ ) als Standardwert gesetzt. Alle anderen typischen Antipsychotika werden in Abhängigkeit von ihrer Hemmkonstante zum  $DRD_2$  als höher- oder niedrigwirksamer eingestuft. Daraus lässt sich auch für die anderen Antipsychotika die Chlorpromazin-Äquivalenzdosis (CPE mg/d) errechnen [32][89].

Die beiden Säulen der Therapie der Schizophrenie sind die Somatotherapie und die Psychotherapie. Die somatische Behandlung erfolgt in der Akutphase größtenteils pharmakotherapeutisch mit Antipsychotika sowie augmentierend mit syndromgerichteter Zugabe weiterer Substanzen wie Lithium, Carbamazepin, Antidepressiva oder Benzodiazepinen. Sie sollen bei akuten, fulminanten Ausbrüchen



die Symptome lindern und den Patienten für die weitere Therapie zugänglich machen. Die Wirkung der Antipsychotika äußert sich in einer Dämpfung der Erregung und Vigilanz, einer Besserung der Wahnsymptomatik, der Denkstörungen, der psychomotorischen Erregung und der Halluzinationen. Des Weiteren kommt es zu einer Verminderung des Antriebs, der Ausdrucksmotorik und der Spontanbewegungen [74][32]. Die Hauptwirkungen entfalten die Antipsychotika anscheinend über ihre antagonistische Wirkung am postsynaptischen  $DRD_2$ .

Die Erkrankung erfordert eine langjährige medikamentöse sowie Psycho-Soziotherapie um Rezidive zu vermeiden und um eine Reintegration in die Gesellschaft und Wiederaufnahme von sozialen Bindungen nach einer gewissen Zeit zu ermöglichen. Die Rezidivrate der Schizophrenie nimmt unter Antipsychotikagabe ab, die Belastbarkeit der Patienten ist höher [12][30][32][98].

Durch die Möglichkeiten der modernen Pharmakotherapie haben sich die Perspektiven für die Patienten stark verbessert. Die Erkrankung kann, wenn auch nicht geheilt, so doch sehr gut kontrolliert werden, so dass die Patienten heute ein fast normales Leben als Teil der Gesellschaft führen können.

## 1.2 Dopamin

Dopamin ist ein biogenes Amin und wirkt im menschlichen Körper unter anderem als Neurotransmitter im Gehirn.

Es wird in der Nervenzelle aus der Aminosäure Tyrosin oder der Aminosäure Phenylalanin gebildet. Nur die dopaminergen Nervenfasern besitzen die dafür notwendigen enzymatischen Voraussetzungen.

Dopamin wird von neuronalen Nervenendigungen auf einen Reiz hin ausgeschüttet und kann im synaptischen Spalt an Dopaminrezeptoren binden. Nach Loslösen des Dopamins vom Rezeptor diffundiert dieses zurück in den synaptischen Spalt und wird durch die Dopamintransporter zurück in das präsynaptische Nervenende eliminiert, somit ist dessen Funktion bei der Signalübertragung beendet. Dort wird das Dopamin entweder recycled und wieder in Vesikel verpackt oder, je nach Bedarf, abgebaut. Diverse oxidative und reduzierende Schritte finden dazu statt bis das Abbauprodukt, Homovanillinsäure, zusammen mit den Schwefel- und Glucuronsäurekonjugaten, im Urin ausgeschieden wird. Die zwei Hauptenzyme sind die Monoaminoxidase (MAO)

und die Catechol-O-methyltransferase (COMT) [4][7][15][34][39][81].

### 1.2.1 Dopamintransporter

Der Dopamintransporter (DAT1) ist Mitglied der Na<sup>+</sup> und Cl<sup>-</sup> abhängigen Transporterfamilie, zu der auch die Transporter für GABA, Noradrenalin, Prolin, Glycin, Creatinin und Serotonin gehören [81]. Der Genlocus des DAT1 (SLC6A3 - solute carrier family 6, member 3) wurde auf dem Chromosom 5 (5p15.3) 1992 von *Giros et al.* beschrieben und geklont. Dieses Gen codiert für ein 620-Aminosäureprotein mit einem berechneten Molekulargewicht von 68,517KD. Hydropathische Analysen deuten auf das Vorliegen von 12 transmembranösen Domänen, mit jeweils dem N- sowie C-terminalen Ende im Cytoplasma lokalisiert [29][38][39][87][99].

Die Aufgabe des DAT1 besteht in der Elimination des Überträgerstoffes aus dem synaptischen Spalt durch Aufnahme von Dopamin in die präsynaptischen Axonterminalen. Damit wird die synaptische Übertragung beendet [61][83].

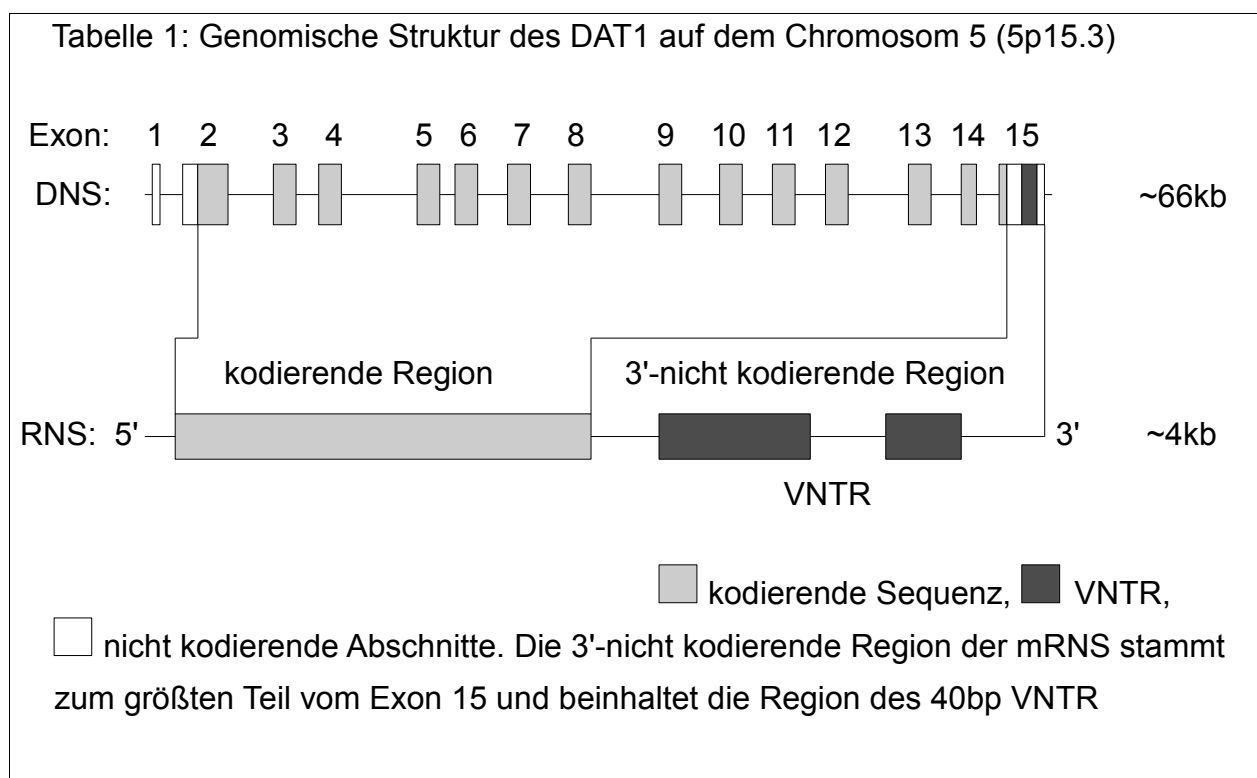
### 1.2.2 Genetische Varianz

Genetische Varianz entsteht durch Mutation des Genpools. Die Veränderung der Erbsubstanz kann auf chromosomaler Ebene stattfinden (z.B. Chromosomenaberrationen mit Translokation, Inversion, Duplikation oder Deletion von DNS Abschnitten) oder auf molekularer Ebene mit z.B. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), Short Tandem Repeats (STR), **Variable Number of Tandem Repeats (VNTR)**, Short Interspersed Nuclear Elements (SINEs) und Long Interspersed Nuclear Elements (LINEs). Ein VNTR ist eine Wiederholung von Basenpaaren (bp) der DNS, meist zwischen 5-50 Basenpaarwiederholungen. Diese kommen im Bereich der DNS häufig vor und liegen in Bereichen der DNS, welche nicht für Proteine kodieren, in sogenannten non-coding areas. Nur 10% der gesamten DNA sind Protein kodierende Abschnitte.

Die VNTRs waren in letzter Zeit das Ziel genauer Untersuchungen. Es wurde beschrieben, dass sie eventuell regulierend auf die Expression des Genes oder dessen Proteinfunktion wirken könnten.

### 1.2.3 DAT1 - Variable Number of Tandem Repeat (VNTR)

Im Bereich des 3'-Endes der mRNA des DAT1 wurden ein VNTR mit 40 sich wiederholenden Nucleotiden gefunden (40bp VNTR) [Tabelle 1]. Dieser 40bp VNTR tritt in der durchschnittlichen Bevölkerung mit einer 9-10 fachen Wiederholung auf. Es sind aber auch 3-12 fache Wiederholungen bei großen Studien weltweit beobachtet worden [72][87][99].



### 1.3 Nebenwirkungen der Antipsychotika

Die Nebenwirkungen der Antipsychotika kann man grob in drei Gruppen einteilen:

- Extrapiramidal-motorische Bewegungsstörungen,
- Vegetative Nebenwirkungen,
- Andere UAWs.

### 1.3.1 Extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen

Die extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen entstehen durch eine unerwünschte Wirkung der Antipsychotika auf der Ebene der Basalganglien. Die Basalganglien sind subcortikal gelegene Kerngebiete. Dort befindet sich das nigro-striatale Dopaminsystem. Über kortikobasale Regelkreise werden kortikale motorische Entwürfe verarbeitet und koordiniert. Dazu werden Bewegungsentwürfe aus den prämotorischen, supplementär-motorischen und somatosensorischen Hirnarealen koordiniert und durch bahrende oder hemmende Verarbeitungsschritte angepasst und dann zum primär-motorischen Kortex projiziert [49]. Die dopaminergen Nervenfasern der Substantia Nigra projizieren in den nucleus Caudatus und ins Putamen, wo sie cholinerge Interneurone hemmen. Bei einem Mangel an dopaminergen Impulsen im Striatum kommt es zu einer verminderten Aktivierung des Motorkortex durch den Thalamus. Antipsychotika entfalten über diese Bahnen ihre extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen (EPS) [1][2][12][23][32]. Bildgebende Verfahren (PET Analysen) zeigten, dass ab einer Besetzung von über 80% der striatalen DRD<sub>2</sub> mit einem Antipsychotikum ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung extrapyramidal-motorischer Bewegungsstörungen besteht [31][82].

Die extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen kann man wiederum in vier Untergruppen teilen:

- Frühdyskinesien,
- Parkinsonoid,
- Akathisie,
- Spätdyskinesien oder tardive Dysinesien.

#### 1.3.1.1 Frühdyskinesien

Diese treten Stunden bis Tage nach dem Beginn der Therapie mit Antipsychotika auf. Es kommt zu Verkrampfungen der mimischen Muskulatur mit okulogyren Krisen (konjugierte Blickwendung in der Regel nach oben, zum Teil auch seitwärts) oder Blepharospasmen. Krämpfe im Bereich der Zunge und des Schlundes können zu einer Kiefersperre, Mundaufreißen, Grimassenbildung, Dysphagie, Zungenprotrusion, dem Rabbit-Syndrom mit unwillkürlichem Heben der Nasenwurzel sowie zu

Sprachstörungen mit Dysarthrie und Dysphonie führen. Auch kann es zu Bewegungsstörungen in den Armen, dem Hals und dem Rumpf mit Retrocollis, Torticollis, Opisthotonus, Rumpf- und Hüfttorsion kommen. Selten sind lebensbedrohende Spasmen des Larynx und des Pharynx. Die Symptome können mit Anticholinergika, wie zum Beispiel Biperiden (Akineton®), gut behandelt werden [32][74].

#### **1.3.1.2 Parkinsonoid**

Das durch Antipsychotika induzierte Parkinsonoid tritt einige Wochen nach dem Beginn der Therapie mit Antipsychotika auf. Die Ursache scheint ähnlich der der Früh dyskinesie zu sein. Das erklärt auch das Ansprechen der Anticholinergika, wie Biperiden (Akineton®), zur Symptomverbesserung. Es kommt hierbei zu Rigor, Tremor und Akinese sowie einer Abnahme der Mitbewegung der Körperteile und kleinschrittigem Gang. Häufig sind ältere Personen betroffen. Antipsychotika, die auf dopaminerge und auf cholinerge Rezeptoren gleichzeitig wirken, scheinen Früh dyskinesien und das Parkinsonoid nicht auszulösen [32][67][74].

#### **1.3.1.3 Akathisie**

Die Akathisie tritt Wochen bis Monate, gelegentlich aber auch noch später, nach Beginn der Therapie mit Antipsychotika auf. Sie ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte motorische Unruhe und die Unfähigkeit still sitzen zu bleiben. Die Pathogenese ist nicht geklärt und therapeutisch gibt es nur eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des Antipsychotikums [32][64][74].

#### **1.3.1.4 Spätdyskinesie oder tardive Dyskinesie**

Die Spätdyskinesie oder tardive Dyskinesie (TD) tritt erst nach Monaten oder Jahren der Therapie mit Antipsychotika auf. Die Inzidenz bei Patienten mit Langzeittherapie mit einem typischen Antipsychotikum liegt bei 20% – 30%. Bei den Patienten treten repetitive, unwillkürliche, hyperkinetische Bewegungen wie Kaubewegungen, Zungenbewegungen, Unterkieferbewegungen oder mit den Lippen zu schmatzen sowie

schnelles paroxysmales Augenblinzeln auf. Im Extremitätenbereich kann es an den Händen zu alternierenden Streck- und Beugebewegungen und an den Füßen zur Überstreckung der Zehen, die später in athetotisch oder choreatiform anmutende Schleuderbewegungen von Armen und Beinen übergehen können, kommen. Im Rumpfbereich sind schaukelnde Bewegungen des Oberkörpers und rotatorische Bewegungen der Hüfte zu beobachten. Häufig findet eine Anosognosie oder Bagatellisierung der von anderen deutlich beobachteten Symptomatik der TD statt. Die Symptome können bei körperlicher oder seelischer Belastung zunehmen, nachlassen bei Entspannung und sistieren im Schlaf. Die Betroffenen klagen oft lediglich über Schwierigkeiten beim Essen und Sprechen, häufigeres Verschlucken und allgemeine Unbeholfenheit. Die Prognose ist schlecht. Die TD kann nach Absetzen der Medikation noch Monate bis Jahre bestehen bleiben. Häufig ist sie irreversibel. Die Symptome werden durch eine Dosisreduktion oder ein Absetzen verschlimmert und durch eine Dosiserhöhung verbessert. Durch Gabe von Anticholinergika wird die TD verschlechtert. Als Ursache wird eine mögliche Zunahme (Up-Regulation/Supersensitivierung) der DRD<sub>2</sub> im Corpus Striatum nach längerer Therapie mit Antipsychotika und Verstärkung der DRD<sub>2</sub> Wirkung in den Basalganglien vermutet. Dies führt dann über Regelkreise zu einer Abnahme der bahrenden Impulse vom Thalamus zum Motorkortex. Prädisponierend wirken anscheinend höheres Alter, weibliches Geschlecht und hirnorganische Schädigungen, Rauchverhalten und die Krankheitsdauer [18][19][32][74][75].

### 1.3.2 Vegetative Nebenwirkungen

Durch das komplizierte Rezeptorbindungsprofil der Antipsychotika, welche teilweise zusätzlich serotonerge 5-HT<sub>2</sub>(A, B, C)-Rezeptoren, adrenerge  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -Rezeptoren, histaminerge H<sub>1</sub>-Rezeptoren sowie muskarinische Azetylcholin (mACh)-Rezeptoren (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>) blockieren, kann es zu vegetativen Nebenwirkungen kommen.

Antipsychotika können durch ihre Hemmung am Muscarinrezeptor eine Atropin ähnliche Wirkung hervorrufen. Dazu zählen Obstipation, Miktionsstörungen, Tachykardie, Mundtrockenheit, Störungen der Akkomodation und Glaukomanfälle. Bei älteren Patienten kann es über diesen Rezeptor zu pharmakogenen Deliren kommen.

Über eine Blockade der  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren kann es zu arterieller Hypertonie und

orthostatischen Regulationsstörungen kommen. Durch eine Blockade der  $DRD_2$  im tubero-infundibulären System kommt es zu einer verstärkten Ausschüttung von Prolactin, was bei Frauen zu einer Galaktorrhö und Amenorrhö und bei Männern zu Gynäkomastie und verminderter Libido führen kann. Des Weiteren kann es zu allergischen Reaktionen der Haut kommen und zu einem Anstieg der Leberenzyme [32][74].

### 1.3.3 Andere UAWs

Seltene und lebensgefährliche Komplikationen sind das maligne neuroleptische Syndrom, Agranulozytose und der plötzliche Herztod [32][74].

## 1.4 Prädiktoren für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) unter Antipsychotikatherapie

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von UAWs ist abhängig von der Art des Antipsychotikums und der Dosierung dessen. Unter der Therapie mit typischen Antipsychotika haben die Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen zu entwickeln als unter der Therapie mit atypischen [71][73]. Die Dosis und die Steigerung der Dosis korrelieren mit dem Auftreten der UAWs [6][11][85][100][102]. Desto höher die Anzahl der striatal besetzten  $DRD_2$  mit einem Antipsychotikum, desto höher ist das Risiko von extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen [31][55][82][97]. Besonders für die tardive Dyskinesie (TD) wurden einige genetische Marker gefunden. Für das Cytochromen  $P_{450}$  ( $CYP_{2D6}$ ,  $CYP_{1A2}$ ,  $CYP_{17}$ ) wurde eine Assoziation eines genetischen Polymorphismus und dem Auftreten von TD entdeckt [10][16][28][59][76][92]. Bei Dopamin- ( $DRD_2$ ,  $DRD_4$ ) und Serotoninrezeptoren ( $5-HT_{2C}$ ,  $5-HT_{2A}$ ) konnten genetische Polymorphismen in Zusammenhang mit dem Auftreten von TD gebracht werden [9][20][62][91][96][101]. Neben den Erbanlagen wurden noch andere Prädiktoren für die Entwicklung von UAWs unter Antipsychotikatherapie gefunden. So scheint das wahrscheinliche Auftreten der TD mit längerer Behandlungsdauer, zu Beginn der Behandlung aufgetretenen Früh dyskinesien, höherem Lebensalter, Alkoholmissbrauch, Rauchen, latent vorbestehenden extrapyramidalen Störungen sowie der Anwendung von typischen

Antipsychotika zu steigen [18][48][53][93]. Auch konnte beobachtet werden, dass Frauen unter Antipsychotikatherapie häufiger Früh dyskinesien entwickeln als Männer [104].

### 1.5 Herleitung der Fragestellung, Zielsetzung und Studienhypothese

Der in dieser Arbeit untersuchte DAT1 wurde in der Literatur unterschiedlich beobachtet. *Lafuente et al.* fanden 2006 unter Patienten mit Schizophrenie keine Assoziation von 40bp VNTR Polymorphismen des DAT1 und der Entwicklung von extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen bei Antipsychotikagabe, genauso wenig eine Assoziation von 40bp VNTR Polymorphismen auf die DAT1-Genexpression und die DAT1-Proteinfunktion [58]. Im Gegensatz dazu beschrieben *Güzey et al.* 2006 eine Assoziation zwischen dem Auftreten von EPS bei Schizophrenen mit Antipsychotika Einnahme und einem DRD<sub>2</sub> Polymorphismus sowie dem DAT1 40bp VNTR mit der 9-fachen Wiederholung [44].

Dass der DAT1 40bp VNTR in Assoziationen zu psychiatrischen Erkrankungen stehen kann, ist bekannt. Die 10-fache Wiederholung des VNTR ist mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Verbindung gebracht worden [21][103].

Im 3'-Ende von Genen, wo sich auch der VNTR befindet, liegen häufig regulierende Genabschnitte [69][70]. Über diesen Mechanismus könnte der VNTR Einfluss auf die Expressionsrate des DAT1 ausüben. Eine andere Möglichkeit ist, dass der VNTR als Gen-Kopplungsgruppe mit Polymorphismen im kodierenden Abschnitt des DAT1 verbunden ist [70]. Über diesen Weg wäre auch eine indirekte Änderung der Aktivität des DAT1 möglich. Beide Varianten können die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt beeinflussen und das Wechselspiel zwischen der Dopamin- und Antipsychotikakonzentration stören und somit UAWs ermöglichen.

Bei der vermuteten polygenetischen Ursache der Schizophrenie stellt sich nun die Frage, ob man genetische Marker finden kann, die im Zusammenhang mit der Entwicklung der UAWs stehen. Nach einer Genanalyse könnte man damit Patienten eine individuell angepasste Therapie mit geringeren oder gar keinen Nebenwirkungen anbieten.

Aufgrund der widersprüchlichen Aussagen in der Literatur ist eine Überprüfung nötig,



inwieweit der 40bp VNTR des DAT1 in Zusammenhang mit der Entwicklung von UAWs steht.

Die Studienhypothese lautet, dass Polymorphismen des DAT1 40bp VNTR einen Einfluss auf die Entwicklung des Pseudoparkinsonismus, der tardiven Dyskinesie und der Akathisie bei Einnahme von Antipsychotika bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises haben.

## 2 Studie, Material und Methoden

### 2.1 Studie

Es wurde eine multizentrische, prospektive, nicht-interventionelle klinische Studie durchgeführt, an der 479 nicht miteinander verwandte Patienten kaukasischen Ursprungs teilnahmen. 53,65% waren Männer und 46,35% Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 38,5 Jahre (18 - 70 Jahre, Standardabweichung (SD) 12,1 Jahre). Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsausbruch betrug 28,7 Jahre (16 – 66 Jahre, SD 9,1 Jahre). Die Patienten wurden in den psychiatrischen Abteilungen der zwei Universitätskliniken der Charité (Standort Mitte, Universitätsklinikum Benjamin Franklin) sowie drei städtischen Krankenhäusern (Wilhelm-Griesinger Krankenhaus, Urban Krankenhaus, Kliniken im Theodor Wenzel Werk) rekrutiert.

Alle Patienten waren akut stationär aufgenommen worden und hatten Diagnosen aus dem schizophrenen Formenkreis. Die Diagnosen wurden von den Stationsärzten gestellt und von den zuständigen Oberärzten und Chefärzten kontrolliert. Die Daten bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) wurden ebenfalls von den Stationsärzten erhoben. Um die Zuverlässigkeit der Datenerhebung zu verbessern, wurden monatliche Treffen der Untersucher durchgeführt, bei denen die klinische Untersuchung und die korrekte Anwendung der EPS-, AIMS- und BARS-Skalen überprüft wurden.

Die Ärzte hatten keine Informationen über den Genotyp der Patienten, das mit der Genotypisierung betraute Personal kannte die klinischen Daten der Patienten nicht.

Die Patienten wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt. Eine Einverständniserklärung liegt von allen Studienteilnehmern vor. Die allgemeinen Datenschutzregeln wurden eingehalten. Die Studie fand nach Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums der Charité Berlin statt.

Eingeschlossen wurden nur Patienten der kaukasischen Bevölkerungsgruppe.

Ausgeschlossen wurden Patienten:

- Unter 18 Jahren,
- über 70 Jahren (wegen der Zunahme natürlich vorkommender Dyskinesien im Alter),
- mit primär depressiven Erkrankungen (auch wenn zusätzlich psychotische Merkmale vorlagen) oder mit organischen oder drogeninduzierten Psychosen

(wegen eventueller Überschneidungen der molekularen Ursachen der Erkrankungen zu der hier untersuchten Schizophrenie und der Ausbildung von UAWs unter Antipsychotika-Therapie),

- die nicht mit Hilfe der Skalen (EPS / BARS / AIMS), z. B. wegen Problemen mit der Compliance, evaluiert werden konnten.

Diese Ausschlusskriterien wurden durch die klinische magnetresonanztomographische sowie computertomographische Untersuchungen und labortoxikologische Untersuchungen überprüft und sichergestellt. Patienten, die das Krankenhaus innerhalb sieben Tagen wieder verließen, wurden aus der Studie nachträglich ausgeschlossen.

Die gestellten Diagnosen basierten auf dem von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und der WHO empfohlenen ICD-10-Diagnoseschlüssel [46]. Zum internationalen Vergleich wurden die Diagnosen auch nach dem DSM-IV-Diagnoseschlüssel der APA beschrieben [26]. Die Diagnosen der 479 eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: DSM-IV-Diagnosen der Patienten

	Verteilung in der Studiengruppe	
	n	%
Paranoide Schizophrenie (295.3)	265	55,32
Schizoaffektive Störung (295.7)	103	21,50
Schizophrenie vom Residualtyp (295.6)	32	6,68
Kurze psychotische Störung (298.8)	18	3,76
Bipolare Störung, letzte Episode hypomanisch (296.4)	12	2,51
Schizophrenie vom katatonen Typ (295.2)	12	2,51
Schizophrenie vom desorganisierten Typ (295.1)	11	2,30
Schizophreniforme Störung (295.4)	9	1,88
Schizophrenie vom undifferenzierten Typ (295.9)	6	1,25
Wahnhafte Störung (297.1)	3	0,63
Nicht näher klassifizierte Subtypen	8	1,67

n=479

Neben der üblichen Anamnese wurden Erstmanifestationsalter, Anzahl der Erkrankungsrezidive, familiäre Prädisposition, Raucheranamnese, Therapie bei Aufnahme sowie Schwere der schizophrenen Symptome und therapeutisches Ansprechen nach der *Positiv And Negativ Syndrome Scale* (PANSS) dokumentiert. Nach schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme wurden 10 ml venöses Blut entnommen. Therapeutisch wurden typische Neuroleptika und Clozapin sowie das anticholinerge Biperiden eingesetzt. Die Antipsychotika waren: Haloperidol, Flupentixol, Clopentixol, Perazin und Fluphenazin sowie das atypische Clozapin. Dokumentiert wurde die Tagesdosis des Medikaments. Zum besseren statistischen Vergleich wurde für jedes Antipsychotikum die Chlorpromazin-Äquivalenzdosis (CPE mg/d) berechnet. Dafür wurde die Tagesdosis für Haloperidol mit 50, für Flupentixol mit 30, für Clopentixol mit 6, für Perazin mit 1,2 und Fluphenazin mit 50 multipliziert [51].

### 2.1.1 Erhebung der UAWs

Die Interviews zur Datenerhebung wurden an drei festgelegten Studientagen, mit U1 an Tag 2-4, U2 an Tag 12-16 und U3 an Tag 26-30 geführt.

Das Auftreten von UAWs der antipsychotischen Therapie wurde mit drei international üblichen Nebenwirkungsskalen erfasst:

- Pseudoparkinsonismus mit der „*Extrapyramidal Symptom Scale*“ (EPS) von Simpson und Angus [94],
- tardive Dyskinesien mit der „*Abnormal Involuntary Movement Scale*“ (AIMS) [43],
- Akathisie durch die „*Barnes Akathisia Rating Scale*“ (BARS).

## 2.2 Material

### 2.2.1 Reagenzien

Tabelle 3: Übersicht der benutzten Reagenzien

<b>Chemikalien</b>	<b>Hersteller</b>
Erythrozytenlysepuffer DNTP 100mM	1,15 M NH <sub>4</sub> CL, 0,1 M KHCO <sub>3</sub> , 0,5 M EDTA Boehringer Mannheim, Deutschland (200 µM dATP, dCTP, dTTP; 100 µM dGTP; 100 µM 7-deaza-GTP)
25 mM Mg-Lösung	Perkin Elmer, USA
Ampli <i>Taq</i> -Polymerase	Perkin Elmer, USA
100 mM Tris-Puffer	Perkin Elmer, USA
10x Puffer	Perkin Elmer, USA (1 M Tris, 3 M NaCl, pH 7,8)
Ethidiumbromid 100 mg/ml	Approx, Deutschland
1x TBE Puffer	5x Stammlösung, 54 g Tris, 27,5 g Borsäure, 20 ml 0,5 M EDTA, pH 8,0
Agarose	Ultrapure, Biometra, Deutschland
Auftragspuffer der DNA	Perkin Elmer, USA (Ficoll-Puffer 400, Bromphenolblau)
Proteinase K	Roche, Mannheim
Phenol-Lösung	Perkin Elmer, USA ( Phenol, Chloroform, H <sub>2</sub> O Lösung)
DNS-Längenstandard VI	MBI Fermentas, Litauen

## 2.2.2 Geräte

Tabelle 4: Übersicht der benutzten Geräte

<b>Geräte</b>	<b>Hersteller</b>
Pipette 0,1 µl - 10,0 µl	Vaudaux-Eppendorf AG, Deutschland
Pipette 10,0 µl - 100,0 µl	Vaudaux-Eppendorf AG, Deutschland
Pipettenspitzen weiß	Vaudaux-Eppendorf AG, Deutschland
Pipettenspitzen gelb	Vaudaux-Eppendorf AG, Deutschland
Video-System Eagle-Eye	TM Stratagene, USA
Druckpapier	Mitsubishi, Japan
UV-Transluminator	TM Stratagene, USA
Gelelektrophoresekammer	Pharmacia, Schweden
Netzgerät	Pharmacia, Schweden
Gelkämme	Pharmacia, Schweden
Gelschlitten	Pharmacia, Schweden
Magnetrührer	IkA Labortechnik, Deutschland
Mikrowelle	Panasonic, Deutschland
Präzisionswaage	OWA Labor, Deutschland
Kühlschrank	Liebherr, Deutschland
Thermocycler GeneAmp 9600	Perkin Elmer Cetus, USA
Zentrifuge	Beckmann, USA
Tischrüttler	Janke + Kunkel, Deutschland
Mikrozentrifuge	National Labnet CO, Japan
PCR-Deckel	Rapidozym GmbH, Deutschland
PCR-Gefäße	Rapidozym GmbH, Deutschland
Becherglas 500 ml	Ilmabor, Deutschland
Küvette 2000 µl	Vaudaux-Eppendorf AG, Deutschland

### 2.2.3 Primersequenzen

Tabelle 5: Verwandte Primer für die PCR des Dopamintransporters

<b>Primer</b>	<b>Sequenz</b>	<b>Richtung</b>
DOT40 RP1	5'-TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG AGA-3'	f
DOT40 neu	3'-CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG-5'	r

f: forward primer, r: reverse Primer.

Die verwandten Primer stammen aus Arbeiten von *Vandenberg et al.* und *Persico et al.* [99][79]

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 DNS-Extraktion

Zur Gewinnung der DNS aus den Leukozyten des venösen Blutes der Patienten wurde die von *Sambrook et al.* beschriebene Methode verwandt [14][66].

### 2.3.2 PCR

Die Allele wurden mittels PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) untersucht [66].

Die Genotypisierung der DAT1 40bp VNTR Varianten erfolgten durch den Doktoranden.

### 2.3.3 Reaktionsbedingungen der PCR

Die Genotypisierung erfolgte modifiziert nach der Methode von *Persico et al.* und *Sano et al.* [79][87]. Für die Herstellung der Masterlösung wurden alle Reagenzien auf Eis gelagert. Der PCR-Reaktionsansatz hatte ein Endvolumen von 24 µl. Die Masterlösung wurde entsprechend der Tabelle 6 angesetzt.

Tabelle 6: PCR-Ansatz der DAT1 40bp VNTR Varianten

2 µl	<i>reverse primer</i> (10 µM) <i>DAT neu</i>
2 µl	<i>forward primer</i> (10 µM) <i>DAT RP1</i>
7 µl	dNTP (2 mM) (T, C, G, A)
10 µl	10 x Puffer
5 µl	MgCl <sub>2</sub> (25 mM)
69,2 µl	Bidest H <sub>2</sub> O
0,8 µl	Taq-Polymerase®
96 µl	PCR-Mastermix: 4 Proben zu je 24 µl

In jede der 4 Mastermixlösungen wurde 1 µl DNS gegeben. Die entstandenen 4 x 25 µl Lösungen wurden in geschlossenen Reaktionsgefäßen gemischt und kurz zentrifugiert. Danach wurden die Lösungen in den vorgeheizten Thermocycler gestellt und entsprechend dem programmierten Temperatur-Zeit-Programm [Tabelle 7] in mehreren Zyklen denaturiert und amplifiziert.

Tabelle 7: Thermocycler Temperatur-Zeit-Programm der PCR der DAT1 40bp VNTR Varianten

1 Zyklus	93°C	2 min
35 Zyklen	93°C	1 min
	60°C	1 min
1 Zyklus	72°C	7 min
Abkühlung und Lagerung	4°C	∞

### 2.3.4 Agarosegelherstellung, Gelelektrophorese, Visualisierung und Dokumentation

Die PCR-Produkte wurden mittels einer horizontalen Gelelektrophorese aufgetrennt und dargestellt. Für das Gel wurde eine 3%ige Agarose in 1xTBE Puffer hergestellt, in Form gebracht und mit Kämmen versehen. Dem Gel wurde 1 µg Ethidiumbromid pro ml Agarose zugesetzt. Nach Entfernung der Kämmen wurde das Gel in mit Aqua bidest und 1 µg/ml Ethidiumbromidlösung gefüllte Elektrophoresekammer gelegt.

Die PCR-Produkte wurden mit Blaupuffer angefärbt und in jeweils eine Geltasche



pipettiert. Nach Anlegen einer Spannung von 125 V blieben die Agarosegele 45 Minuten in der Kammer. Dabei kam es zu einer Auftrennung der Fragmente entsprechend ihrer Größe [Tabelle 8].

Tabelle 8: Wiederholungen des 40bp VNTR bei den Varianten

<b><i>Allel</i></b>	<b><i>Wiederholungen</i></b>	<b><i>Basenpaare</i></b>
10er	10 x 40	480 bp
9er	9 x 40	440 bp
11er	11 x 40	520 bp

Bei der Visualisierung macht man sich die Eigenschaft des Bromids im Gel zunutze, mit der DNS während der Elektrophorese zu interkalieren. Nach Beenden der Elektrophorese wurde das Gel aus der Elektrophoresekammer unter eine UV- Lampe gelegt. Die mit Bromid gefärbten DNS- Abschnitte begannen zu fluoreszieren. Mit einem digitalen Videosystem (Stratagene- Eagleeye II) wurde das Ergebnis fotografisch dokumentiert.

## 2.4 Statistische Methoden

Es wurde zunächst eine deskriptive Untersuchung der Daten durchgeführt und nur bei auffälligen Werten eine Signifikanzprüfung. Bei der Untersuchung auf Assoziationen zwischen klinisch-demographischen Parametern (Erstmanifestationsalter, Rauchverhalten, Geschlecht, Rezidivanzahl und DSM-IV-Diagnose) wurde die prozentuale Verteilung der Allele und Genotypen bezogen auf das untersuchte Merkmal betrachtet.

Bei der Untersuchung der DSM-IV-Diagnosen bestanden Auffälligkeiten in der prozentualen Verteilung der Allele und Genotypvarianten. Zur Prüfung auf Einflüsse durch klinisch-demographische Parameter wurde ein Pearson's Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Die statistische Analyse der Zusammenhänge zwischen den klinischen-demographischen Parametern und den Werten der EPS-, BARS- und AIMS-Skalen wurden mit einem Spearman Ranktest ausgewertet.

Zur Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen Allelen und Genotypvarianten des

DAT1 40bp VNTR mit den Werten der EPS-, BARS- und AIMS-Skalen wurde zunächst eine deskriptive Auswertung durchgeführt. Bei auffälligen Werten wurde zunächst eine Signifikanzprüfung mit dem Pearson's Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Danach wurden Einflüsse durch klinisch-demographische Parameter mit dem Spearman Ranktest überprüft.

Die Signifikanzgrenze für den Pearson's Chi-Quadrat-Test wurde für  $p < 0,05$  festgelegt. Bei erwarteten Zellhäufigkeiten  $< 5$  wurde ergänzend der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Bei Fällen unter 4 wurde auf eine Signifikanztestung verzichtet. Wenn nicht anders beschrieben wurden alle Testergebnisse ab  $p < 0,05$  als signifikant erachtet. Für die Spearman-Rang-Korrelationsanalyse wurden folgende Werte festgelegt:

$r = +/-0,2$  betragsmäßig  $< 0,2$ , sehr geringe Korrelation,

$r = +/-0,5$  betragsmäßig  $< 0,5$ , geringe Korrelation,

$r = +/-0,7$  betragsmäßig  $< 0,7$ , mittlere Korrelation,

$r = +/-0,9$  betragsmäßig  $< 0,9$ , starke Korrelation,

$r = +/-1,0$  betragsmäßig  $< 1,0$ , sehr starke Korrelation.

r-Wert = Spearman-Rangkorrelationskoeffizient.

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SAS in der Version 8.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Merkmale des Patientenkollektivs

Die erhobenen Grunddaten der untersuchten Patienten sind im Folgenden tabellarisch zusammengefasst dargestellt. Die Zusammenfassung ist nötig, zum besseren Verständnis der diesem Abschnitt folgenden statistisch durchgeführten Untersuchungen.

Die Patienten wurden bei dieser Studie nach Männern und Frauen getrennt untersucht, um mögliche Einflüsse durch das Geschlecht festzustellen [Tabelle 9].

Tabelle 9: Gesamtzahl der Patienten und Verteilung der Geschlechter

<b>Gesamtanzahl der Patienten</b>	n=479	
davon:		
<b>Männer</b>	n=257	53,65%
<b>Frauen</b>	n=222	46,35%

Die untersuchten Polymorphismen kamen in unterschiedlicher Häufigkeit vor. Es wurden die dokumentierten Beobachtungen getrennt nach den Allele sowie getrennt nach den Genotypen auf Zusammenhänge untersucht [Tabelle 10].

Tabelle 10: Allele und Genotypen: Verteilung in der Studiengruppe

<b>Allele</b>	Verteilung in der Studiengruppe	
10er	n2=707	73,80%
9er	n2=248	25,89%
11er	n2=3	0,31%
<b>Genotypen</b>	Verteilung in der Studiengruppe	
10 / 10	n=260	54,78%
10 / 9	n=184	38,41%
9 / 9	n=32	6,68%
10 / 11	n=3	0,63%

n= Anzahl der Genotypen, n2= Anzahl der Allele; n=479; n2=958

Um eventuelle Einflüsse durch Confounder auf die statistische Untersuchung aufzudecken wurde die Studiengruppe nach Diagnosen, Alter, Erstmanifestationsalter, Anzahl der Erkrankungsrezidive, dem Rauchverhalten sowie der Antipsychotika und Anticholinergika Dosis stratifiziert und untersucht [Tabelle 11, 12, 13, 14, 15].

Tabelle 11: DSM-IV-Diagnosen der Patienten

	Verteilung in der Studiengruppe	
	n	%
Paranoide Schizophrenie (295.3)	265	55,32%
Schizoaffektive Störung (295.7)	103	21,50%
Schizophrenie vom Residualtyp (295.6)	32	6,68%
Kurze psychotische Störung (298.8)	18	3,76%
Bipolare Störung, letzte Episode hypomanisch (296.4)	12	2,51%
Schizophrenie vom katatonen Typ (295.2)	12	2,51%
Schizophrenie vom desorganisierten Typ (295.1)	11	2,30%
Schizophreniforme Störung (295.4)	9	1,88%
Schizophrenie vom undifferenzierten Typ (295.9)	6	1,25%
Wahnhafte Störung (297.1)	3	0,63%
Nicht näher klassifizierte Subtypen	8	1,67%

n=479

Tabelle 12: Alter und Erstmanifestationsalter in der Studiengruppe

<b>Alter</b>	37 (30 – 46) Jahre (Median und Spannweite) n=479
<b>Erstmanifestationsalter</b>	27 (22 – 35) Jahre (Median und Spannweite) n=390

Tabelle 13: Anzahl der Erkrankungsrezidive in der Studiengruppe

<b>Rezidivanzahl</b>	343 (71,61%) Patienten hatten ein Rezidiv	136 (28,39%) Patienten hatten ihre erste Episode
----------------------	---	--

n=479

Tabelle 14: Rauchverhalten in der Studiengruppe

<b>Raucher</b>	341 Patienten	71,19%
<b>Nicht-Raucher</b>	138 Patienten	28,81%

n=479

Tabelle 15: Medikamenteneinnahme in der Studiengruppe

	U1	U2	U3
<b>Chlorpromazin-Äquivalenzdosis in mg/d</b>	480 (200 – 900)	375 (120 – 750)	300 (43 – 675)
<b>Biperiden mg/d</b>	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)

Die Interviews zur Datenerhebung wurden an drei festgelegten Studientagen geführt:

U1 Tag 2-4,

U2 Tag 12-16,

U3 Tag 26-30.

Angegeben sind der Median mit Spannweite. n=479.

Die Ausbildung der UAWs wurde anhand der EPS, AIMS und BARS Skalen an drei Untersuchungstagen dokumentiert [Tabelle 16].

Tabelle 16: Skalenwerte in der Studiengruppe

	U1	U2	U3
<b>EPS</b>	3 (0 – 21) n=443	3 (0 – 22) n=389	3 (0 – 28) n=289
<b>AIMS</b>	0 (0 – 23) n=442	0 (0 – 22) n=392	0 (0 – 21) n=288
<b>BARS</b>	2 (0 – 13) n=443	2 (0 – 12) n=390	1 (0 – 11) n=294

U1, U2 und U3: Studientage der Datenerhebung

Angegeben sind der Median mit Spannweite.

### 3.2 Häufigkeit der DAT1 40bp VNTR Varianten im Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 479 Patienten bezüglich des DAT1 40bp VNTR genotypisiert. Das 10er-Allel kam 707 mal vor, dies entspricht einer Allelfrequenz von 73,80%. Das 9er-Allel kam 248 mal vor, was einer Allelfrequenz von 25,89% entspricht. Das 11er-Allel

wurde dreimal gefunden was einer Allelfrequenz von 0,31% entspricht. Die gefundenen Allelfrequenzen stehen in guter Übereinstimmung mit publizierten Beobachtungen [13] [25][35][86][77].

Am häufigsten war der Genotyp 10 / 10 (n=260; 54,78%) gefolgt vom Genotyp 9 / 10 (n=184; 38,41%) und dem Genotyp 9 / 9 (n=32; 6,68%). Der Genotyp 10 / 11 kam nur bei drei (0,63%) Personen in der Studiengruppe vor.

Da die Patienten nach und nach aus der stationären Behandlung entlassen wurden, konnten an den Untersuchungstagen U2 und U3 nicht mehr alle ursprünglich eingeschlossenen Teilnehmer befragt werden [Tabelle 17].

Tabelle 17: Anzahl der Patienten an den einzelnen Untersuchungstagen für jede der Skalen

<b>Untersuchungstag</b>	<b>EPS</b>	<b>AIMS</b>	<b>BARS</b>
U1	443	442	443
U2	389	392	390
U3	289	288	294

Trotz fehlender Testdaten blieb das Verhältnis der Allelfrequenzen und Genotypen an den drei Untersuchungstagen unverändert [Tabelle 18]. Daraufhin wurden bei der statistischen Analyse auch die Patienten eingeschlossen, die nicht an allen Untersuchungstagen befragt wurden.

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen an den drei Untersuchungszeitpunkten aufgeschlüsselt nach den drei geprüften Skalen.

<b>EPS</b>			
	<b>U1</b>	<b>U2</b>	<b>U3</b>
<b>Allel</b>	(n2=886)	(n2=778)	(n2=578)
10er	74,15% (n2=657)	75,06% (n2=584)	74,05% (n2=428)
9er	25,51% (n2=226)	24,68% (n2=192)	25,61% (n2=148)
11er	0,34% (n2=3)	0,26% (n2=2)	0,35% (n2=2)
<b>Genotyp</b>	(n=443)	(n=389)	(n=289)
10 / 10	55,08% (n=244)	56,30% (n=219)	53,98% (n=156)
10 / 9	37,47% (n=166)	37,02% (n=144)	39,45% (n=114)
9 / 9	6,77% (n=30)	6,17% (n=24)	5,88% (n=17)
10 / 11	0,68% (n=3)	0,51% (n=2)	0,69% (n=2)

n= Anzahl der Genotypen, n2= Anzahl der Allele

<b>AIMS</b>			
	<b>U1</b>	<b>U2</b>	<b>U3</b>
<b>Allel</b>	(n2=884)	(n2=784)	(n2=576)
10er	74,43% (n2=658)	74,99% (n2=588)	73,78% (n2=425)
9er	25,23% (n2=223)	24,74% (n2=194)	25,87% (n2=149)
11er	0,34% (n2=3)	0,26% (n2=2)	0,35% (n2=2)
<b>Genotyp</b>	(n=442)	(n=392)	(n=288)
10 / 10	55,66% (n=246)	56,12% (n=220)	53,47% (n=154)
10 / 9	36,88% (n=163)	37,24% (n=146)	39,93% (n=115)
9 / 9	6,79% (n=30)	6,12% (n=24)	5,90% (n=17)
10 / 11	0,68% (n=3)	0,51% (n=2)	0,69% (n=2)

n= Anzahl der Genotypen, n2= Anzahl der Allele

<b>BARS</b>			
	<b>U1</b>	<b>U2</b>	<b>U3</b>
<b>Allel</b>	(n2=886)	(n2=780)	(n2=588)
10er	74,38% (n2=659)	74,74% (n2=583)	73,64% (n2=433)
9er	25,28% (n2=224)	25,00% (n2=195)	26,02% (n2=153)
11er	0,34% (n2=3)	0,26% (n2=2)	0,34% (n2=2)
<b>Genotyp</b>	(n=443)	(n=390)	(n=294)
10 / 10	55,53% (n=246)	55,64% (n=217)	53,40% (n=157)
10 / 9	37,02% (n=164)	37,69% (n=147)	39,80% (n=117)
9 / 9	6,77% (n=30)	6,15% (n=24)	6,12% (n=18)
10 / 11	0,68% (n=3)	0,51% (n=2)	0,68% (n=2)

n= Anzahl der Genotypen, n2= Anzahl der Allele

### 3.2.1 Genotypverteilung unter den Geschlechtern

Die drei Allele sowie die Genotypvarianten hatten in beiden Gruppen homogene prozentuale Verteilungen [Tabelle 19].

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht der Patienten

<b>Geschlecht</b>		
	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>
<b>Allel</b>	(n2=514)	(n2=444)
10er	73,15% (n2=376)	74,55% (n2=331)
9er	26,46% (n2=136)	25,23% (n2=112)
11er	0,39% (n2=2)	0,23% (n2=1)
<b>Genotyp</b>	(n=257)	(n=222)
10 / 10	53,53% (n=137)	56,31% (n=125)
10 / 9	39,46% (n=102)	36,04% (n=80)
9 / 9	6,23% (n=16)	7,21% (n=16)
10 / 11	0,78% (n=2)	0,45% (n=1)



### 3.2.2 Alter der Patienten bei Erstmanifestation der Schizophrenie und Genotypverteilung

Von den 479 untersuchten Patienten machten 89 keine Angaben zum Alter bei Erstmanifestation ihrer Erkrankung, es liegen demnach zu diesem Parameter Daten von 390 Patienten vor.

Davon erkrankten 76% zwischen dem 17. und 36. Lebensjahr (Spitzenwert bei den Männern von 30% zwischen 17. bis 21. Lebensjahr und den Frauen von 23% zwischen dem 27. bis 31. Lebensjahr) [Tabelle 31, Seite 45].

Bei der Untersuchung der genetischen Einflüsse auf das Erstmanifestationsalter der gesamten Gruppe konnte für kein Allel und für keinen Genotyp eine auffällige Häufung in einer bestimmten Altersklasse beobachtet werden. Auffällig niedrige Werte für den Genotyp 9 / 9 in den Gruppen 12 – 21 und 27 – 31 wurden aufgrund der niedrigen Fallzahlen (n=3, n=2) statistisch nicht weiter untersucht. Keine Genotypvariante kommt selektiv bei Spät- oder Frühmanifestierern vor [Tabelle 20].

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen aufgeschlüsselt nach dem Erstmanifestationsalter der Patienten

<b>Erstmanifestationsalter (Jahre)</b>						
	12-21	22-26	27-31	32-36	37-41	42-66
<b>Allel</b>	(n2=192)	(n2=174)	(n2=168)	(n2=90)	(n2=86)	(n2=70)
10er	74,48%	73,56%	77,38%	72,22%	74,42%	71,43%
	(n2=143)	(n2=128)	(n2=130)	(n2=65)	(n2=64)	(n2=50)
9er	25,00%	25,86%	22,62%	27,78%	25,58%	28,57%
	(n2=48)	(n2=45)	(n2=38)	(n2=25)	(n2=22)	(n2=20)
11er	0,52%	0,57%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	(n2=1)	(n2=1)				
<b>Genotyp</b>	(n=96)	(n=87)	(n=84)	(n=45)	(n=43)	(n=35)
10 / 10	53,12%	55,17%	54,76%	53,33%	55,81%	48,57%
	(n=51)	(n=48)	(n=46)	(n=24)	(n=24)	(n=17)
10 / 9	41,67%	35,63%	42,86%	37,78%	37,21%	45,71%
	(n=40)	(n=31)	(n=36)	(n=17)	(n=16)	(n=16)
9 / 9	4,17%	8,05%	2,38%	8,89%	6,98%	5,71%
	(n=4)	(n=7)	(n=2)	(n=4)	(n=3)	(n=2)
10 / 11	1,04%	1,15%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	(n=1)	(n=1)				

Da aus der Literatur bekannt ist, dass das Erstmanifestationsalter bei Männern und Frauen unterschiedlich ist, wurde die Gruppe der Patienten nach Geschlechtern stratifiziert [42]. Dabei wurden in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede in der Allel- und Genotypverteilung beobachtet [Tabelle 21, Tabelle 22].

Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen bei Männer  
aufgeschlüsselt nach dem Erstmanifestationsalter der Patienten

<b>Erstmanifestationsalter Männer (Jahre)</b>						
	12-21	22-26	27-31	32-36	37-41	42-66
<b>Allel</b>	(n2=140)	(n2=102)	(n2=80)	(n2=34)	(n2=24)	(n2=20)
10er	72,14%	73,53%	76,25%	67,65%	79,17%	75%
	(n2=101)	(n2=75)	(n2=61)	(n2=23)	(n2=19)	(n2=15)
9er	27,14%	25,49%	23,75%	32,35%	20,83%	25%
	(n2=38)	(n2=26)	(n2=19)	(n2=11)	(n2=5)	(n2=5)
11er	0,71%	0,98%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	(n2=1)	(n2=1)				
<b>Genotyp</b>	(n=70)	(n=51)	(n=40)	(n=17)	(n=12)	(n=10)
10 / 10	48,57%	54,90%	55,00%	41,18%	58,33%	50%
	(n=34)	(n=28)	(n=22)	(n=7)	(n=7)	(n=5)
10 / 9	45,71%	35,29%	42,50%	52,94%	41,67%	50%
	(n=32)	(n=18)	(n=17)	(n=9)	(n=5)	(n=5)
9 / 9	4,29%	7,84%	2,50%	5,88%	0,00%	0,00%
	(n=3)	(n=4)	(n=1)	(n=1)		
10 / 11	1,43%	1,96%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	(n=1)	(n=1)				

Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen bei Frauen  
aufgeschlüsselt nach dem Erstmanifestationsalter der Patienten

<b>Erstmanifestationsalter Frauen (Jahre)</b>						
	12-21	22-26	27-31	32-36	37-41	42-66
<b>Allel</b>	(n2=52)	(n2=72)	(n2=88)	(n2=56)	(n2=62)	(n2=50)
10er	72,14%	73,53%	76,25%	67,65%	79,16%	75,00%
	(n2=42)	(n2=53)	(n2=67)	(n2=42)	(n2=45)	(n2=35)
9er	27,14%	25,49%	23,75%	32,35%	20,83%	25,00%
	(n2=10)	(n2=19)	(n2=21)	(n2=14)	(n2=17)	(n2=15)
11er	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Genotyp</b>	(n=26)	(n=36)	(n=44)	(n=28)	(n=31)	(n=25)
10 / 10	65,38%	55,56%	54,55%	60,71%	54,84%	48,00%
	(n=17)	(n=20)	(n=24)	(n=17)	(n=17)	(n=12)
10 / 9	30,77%	36,11%	43,18%	28,57%	35,48%	44,00%
	(n=8)	(n=13)	(n=19)	(n=8)	(n=11)	(n=11)
9 / 9	3,85%	8,33%	2,27%	10,71%	9,68%	8,00%
	(n=1)	(n=3)	(n=1)	(n=3)	(n=3)	(n=2)
10 / 11	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

### 3.2.3 Rauchverhalten und Genotypverteilung

Von den 479 in die Studie eingeschlossenen Patienten gaben 341 (71,19%) an, Raucher zu sein. Dieser Anteil liegt deutlich über dem der Normalbevölkerung von 27% der über 15-jährigen Deutschen [27].

Rauchen ist mit einer Abnahme der frühen extrapyramidal-motorischen unerwünschten Arzneimittelwirkung der Antipsychotika assoziiert [41][93], ist aber ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung von tardiven Dyskinesien [24].

In dieser Studie zeigten die Allele und Genotypen zwischen Raucher und Nichtraucher eine homogene Verteilung. Eine Assoziation zwischen den Allelen oder den Genotypen und dem Rauchverhalten konnte nicht beobachtet werden [Tabelle 23].

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen aufgeschlüsselt nach dem Rauchverhalten

<b>Rauchverhalten</b>		
	Raucher (n2=682)	Nichtraucher (n2=276)
<b>Allel</b>		
10er	73,02% (n2=498)	75,72% (n2=209)
9er	26,69% (n2=182)	23,91% (n2=66)
11er	0,29% (n2=2)	0,36% (n2=1)
<b>Genotyp</b>	(n=341)	(n=138)
10 / 10	52,49% (n=179)	58,70% (n=81)
10 / 9	40,47% (n=138)	33,33% (n=46)
9 / 9	6,45% (n=22)	7,25% (n=10)
10 / 11	0,59% (n=2)	0,72% (n=1)

### 3.2.4 Anzahl der Schizophrenierezidive und Genotyp

Bei 16 Patienten lagen keine Angaben vor, ob die stationäre Aufnahme durch eine Ersterkrankung oder durch ein Rezidiv bedingt war. Von den verbleibenden 463 Studienteilnehmern waren 120 (25,92%) zum ersten Mal an Schizophrenie erkrankt. Bei den übrigen 343 (74,08%) handelt es sich um ein Rezidiv, wobei die Mehrzahl der Patienten (47,73%) bereits zwischen 1 und 5 Krankheitsepisoden durchgemacht hatte. Die Verteilung der untersuchten Allele und Genotypen zeigt keinen Bezug zur Rezidivhäufigkeit [Tabelle 24].

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen aufgeschlüsselt nach der Anzahl der Erkrankungsrezidive

<b>Anzahl der Rezidive</b>					
	0	1-5	6-10	11-15	>15
<b>Allel</b>	(n2=240)	(n2=442)	(n2=166)	(n2=42)	(n2=36)
10er	72,92% (n2=175)	73,08% (n2=323)	73,49% (n2=122)	73,81% (n2=31)	72,22% (n2=26)
9er	26,67% (n2=64)	26,70% (n2=118)	25,90% (n2=43)	26,19% (n2=11)	27,78% (n2=10)
11er	0,42% (n2=1)	0,23% (n2=1)	0,60% (n2=1)	0,00%	0,00%
<b>Genotyp</b>	(n=120)	(n=221)	(n=83)	(n=21)	(n=18)
10 / 10	55,00% (n=66)	52,49% (n=116)	51,81% (n=43)	52,38% (n=11)	50,00% (n=9)
10 / 9	35,00% (n=42)	40,72% (n=90)	42,17% (n=35)	42,86% (n=9)	44,44% (n=8)
9 / 9	9,17% (n=11)	6,33% (n=14)	4,82% (n=4)	4,76% (n=1)	5,56% (n=1)
10 / 11	0,83% (n=1)	0,45% (n=1)	1,20% (n=1)	0,00%	0,00%

### 3.2.5 Diagnosen bezogen auf Allelhäufigkeit und Genotyp

In der Gruppe der untersuchten Patienten wurden 10 verschiedene Diagnosen des schizophrenen Formenkreises gestellt [Tabelle 2]. 8 Patienten aus schizophrenen Subgruppen wurden zusammen aufgeführt.

In der Gruppe der Patienten mit der Diagnose schizoaffektive Störung (DSM-IV 295.7) konnten Abweichungen der Allel- und Genotypverteilungen beobachtet werden. Das 10er Allel sowie der Genotyp 10 / 10 wurden signifikant seltener beobachtet als bei den anderen Diagnosen und das 9er Allel sowie der Genotyp 10 / 9 und 9 / 9 häufiger [Tabelle 25, Tabelle 26].

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der Allele aufgeschlüsselt nach den Diagnosen

<i>DSM-IV-Diagnose</i>	<i>Allel</i>		
	10er	9er	11er
Paranoide Schizophrenie (295.3) n=265	75,85% (n2=402)	23,77% (n2=126)	0,38% (n2=2)
Schizoaffektive Störung (295.7) n=103	<b>*67,96%</b> (n2=140)	<b>**31,55%</b> (n2=65)	0,49% (n2=1)
Schizophrenie vom Residualtyp (295.6) n=32	75,00% (n2=48)	25,00% (n2=16)	0,00%
Kurze Psychotische Störung (298.8) n=18	75,00% (n2=27)	25,00% (n2=9)	0,00%
Bipolare Störung, letzte Episode hypomanisch (296.4) n=12	66,67% (n2=16)	33,33% (n2=8)	0,00%
Schizophrenie vom katatonen Typ (295.2) n=12	70,83% (n2=17)	29,17% (n2=7)	0,00%
Schizophrenia vom desorganisierten Typ (295.1) n=11	72,77% (n2=16)	27,27% (n2=6)	0,00%
Schizophreniforme Störung (295.4) n=9	77,78% (n2=16)	22,22% (n2=2)	0,00%
Schizophrenie vom undifferenzierten Typ (295.9) n=6	83,33% (n2=10)	16,67% (n2=2)	0,00%
Wahnhafte Störung (297.1) n=3	83,33% (n2=5)	16,97% (n2=1)	0,00%
Nicht weiter klassifizierte Subgruppen n=8	62,50% (n2=10)	37,50% (n2=6)	0,00%

\*: p=0.0315, \*\*: p=0.0502; n2=958

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung der Genotypen aufgeschlüsselt nach den Diagnosen

<i>DSM-IV-Diagnose</i>	<i>Genotyp</i>			
	10 / 10	10 / 9	9 / 9	10 / 11
Paranoide Schizophrenie (295.3) n=265	56,60% (n=150)	37,74% (n=100)	4,91% (n=13)	0,75% (n=2)
Schizoaffective Störung (295.7) n=103	<b>*43,69%</b> (n=45)	<b>**47,57%</b> (n=49)	7,77% (n=8)	0,97% (n=1)
Schizophrenie vom Residualtyp (295.6) n=32	59,38% (n=19)	31,25% (n=10)	9,38% (n=3)	0,00%
Kurze Psychotische Störung (298.8) n=18	61,11% (n=11)	27,78% (n=5)	11,11% (n=2)	0,00%
Bipolare Störung, letzte Episode hypomanisch (296.4) n=12	58,33% (n=7)	16,67% (n=2)	25,00% (n=3)	0,00%
Schizophrenie vom katatonen Typ (295.2) n=12	41,67% (n=5)	58,33% (n=7)	0,00%	0,00%
Schizophrenia vom desorganisierten Typ (295.1) n=11	54,55% (n=6)	36,36% (n=4)	9,09% (n=1)	0,00%
Schizophreniforme Störung (295.4) n=9	77,78% (n=7)	22,22% (n=2)	0,00%	0,00%
Schizophrenie vom undifferenzierten Typ (295.9) n=6	66,67% (n=4)	33,33% (n=2)	0,00%	0,00%
Wahnhafte Störung (297.1) n=3	66,67% (n=2)	33,33% (n=1)	0,00%	0,00%
Nicht weiter klassifizierte Subgruppen n=8	50,00% (n=4)	25,00% (n=2)	25,00% (n=2)	0,00%

\*: p=0.0149, \*\*: p=0.031; n=479

Diese oben beobachteten Assoziationen könnten auf Einflüsse weiterer, nicht genetischer Faktoren zurückzuführen sein.

Nach Gruppierung der Patienten mit der Diagnose der schizoaffectiven Störung (DSM-IV 295.7) nach den Allele und den Genotypen und statistischer Auswertung konnte für das 10er Allel eine positive Korrelation zur Anzahl der Erkrankungsrezidive gezeigt werden ( $r=0,1$ ;  $p<0,0055$ ). Der homozygote Genotyp 10 / 10 korrelierte nicht positiv mit den Erkrankungsrezidiven ( $r=0,1$ ;  $p<0,0509$ ). Korrelationen bestanden auch zwischen



der CPE und dem 10er und 9er Allel am ersten Untersuchungstag ( $r=0,1$ ,  $p < 0,0005$  und  $r=0,1$ ,  $p < 0,0343$ ) sowie mit dem 10er Allel am zweiten Untersuchungstag ( $r=0,1$ ,  $p < 0,0204$ ). Des Weiteren bestanden Korrelationen mit dem Genotyp 10 / 10 am ersten Untersuchungstag ( $r=0,1$ ,  $p < 0,0282$ ).

### 3.3 Zusammenhang zwischen den klinisch-demographischen Einflussgrößen und der Intensität von UAWs bei der Therapie mit Antipsychotika

An jeweils drei Terminen nach Aufnahme der Patienten wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) der Antipsychotika sowie klinische Einflussgrößen dokumentiert. Dies waren Alter, Geschlecht, die Antipsychotika Dosis, umgerechnet in die Chlorpromazin-Äquivalenzdosis (CPE mg/d), die Biperidentagesdosis (mg/d), das Rauchverhalten, die Anzahl der Erkrankungsrezidive und das Ersterkrankungsalter. Die drei Termine waren der 2. - 4. Tag, der 12. - 16. Tag und der 26. - 30. Tag nach Aufnahme in die Studie. Die drei Untersuchungszeitpunkte werden im folgenden mit U1, U2 und U3 benannt. Die UAWs der Antipsychotika wurden anhand der EPS-Skala (Parkinsonismus), AIMS-Skala (Tardive Dyskinesie (TD)) und der BARS-Skala (Akathisie) dokumentiert [Kapitel 2.1.1].

Es wurden für alle drei Untersuchungszeitpunkte positive Beziehung zwischen den Werten der EPS-Skala (Pseudoparkinsonismus) der Patienten und der Antipsychotika Tagesdosis, gemessen in der CPE, sowie der Biperidentagesdosis beobachtet. Diese Korrelationen sind aus anderen Studien bekannt, sie konnten in dieser Studie bestätigt werden [5][18].

Bei den tardiven Dyskinesien, welche anhand der AIMS-Skala dokumentiert wurden, konnte eine positive Korrelation der Skalenwerte mit dem Alter der Patienten beobachtet werden. Diese Beobachtung wurde auch schon in anderen Studien gemacht und wurde hier bestätigt [48][52][53]. Des Weiteren bestand eine positive Korrelation mit den Erkrankungsrezidiven (U1:  $r=0,3$ ,  $p < 0,0001$ ; U2:  $r=0,2$ ,  $p < 0,0001$ , U3:  $r=0,2$ ;  $p < 0,0006$ ) und dem Erstmanifestationsalter (U1:  $r=0,2$ ,  $p < 0,0002$ ; U2:  $r=0,1$ ,  $p < 0,0225$ ; U3:  $r=0,2$ ,  $p < 0,0130$ ).

Die Akathisie, gemessen mit der BARS-Skala, stand am dritten Untersuchungstag in positiver Korrelation mit der Biperidentagesdosis (U3:  $r=0,2$ ,  $p < 0,0122$ ) [Tabelle 27].

Tabelle 27: Korrelationen zwischen den EPS-, AIMS- und BARS-Werten mit den an drei Untersuchungszeitpunkten erhobenen klinische-demographischen Daten

	<b>EPS-Score</b> <i>(Pseudoparkinsonismus)</i>			<b>AIMS-Score</b> <i>(tardive Dyskinesie)</i>			<b>BARS-Score</b> <i>(Akathisie)</i>		
	U1	U2	U3	U1	U2	U3	U1	U2	U3
<b>Klinisch-demographische Einflussfaktoren</b>									
Alter	ns	ns	ns	<u><b>0,3</b></u> *I n=442	<u><b>0,3</b></u> *II n=392	<u><b>0,2</b></u> *III n=288	ns	ns	ns
CPE mg/d	<u><b>0,3</b></u> *IV n=443	<u><b>0,3</b></u> *V n=389	<u><b>0,2</b></u> *VI n=289	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Biperiden-tagesdosis	<u><b>0,2</b></u> *VII n=443	<u><b>0,2</b></u> *VIII n=389	<u><b>0,2</b></u> *IX n=289	ns	ns	ns	ns	ns	<u><b>0,2</b></u> *X n=294
Geschlecht	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Rauchverhalten	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Erkrankungs-rezidive	ns	ns	ns	<u><b>0,3</b></u> *XI n=426	<u><b>0,2</b></u> *XII n=377	<u><b>0,2</b></u> *XIII n=276	ns	ns	ns
Erstmanifestations-alter	ns	ns	ns	<u><b>0,2</b></u> *XIV n=438	<u><b>0,1</b></u> *XV n=390	<u><b>0,2</b></u> *XVI n=287	ns	ns	ns

Klinisch-demographische Einflussfaktoren sowie die Werte der EPS- AIMS- und BARS-Skala. Dargestellt sind die Korrelationen an jedem Untersuchungstag (U1, U2, U3); ns = nicht signifikant, CPE mg/d = Chlorpromazin-Äquivalenz Dosis.

\*I:  $p < 0,0001$ , \*II:  $p < 0,0001$ , \*III:  $p < 0,0019$ , \*IV:  $p < 0,0001$ , \*V:  $p < 0,0001$ , \*VI:  $p < 0,0001$ , \*VII:  $p < 0,0001$ , \*VIII:  $p < 0,0003$ , \*IX:  $p < 0,005$ , \*X:  $p < 0,0122$ , \*XI:  $p < 0,0001$ , \*XII:  $p < 0,0001$ , \*XIII:  $p < 0,0006$ , \*XIV:  $p < 0,0002$ , \*XV:  $p < 0,0225$ , \*XVI:  $p < 0,0130$ ; n=479.

### 3.4 Einfluss der Allele und Genotypen des Dat1 40bp VNTR auf die Intensität von unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemessen anhand der EPS-, AIMS- und BARS-Skalen

Es wurde bei den an der Studie teilnehmenden Patienten die Intensität der UAWs durch Antipsychotika untersucht. Dazu wurden an jedem der drei Untersuchungstage die Werte der drei Skalen für EPS (Pseudoparkinsonismus), AIMS (Tardive Dyskinesie) und BARS (Akathisie) dokumentiert.

Vergleiche der Intensität der EPS-Skalenwerte und der einzelnen Allele sowie der Genotypen ergaben keine Assoziationen an den verschiedenen Untersuchungstagen. Der Wert des Genotyps 9 / 9 am U2 erschien auffällig, da der Median sowie der Wert der 3. Quartile überdurchschnittlich erhöht waren. Statistisch konnte jedoch keine signifikante Assoziation gezeigt werden. Die Beobachtung könnte als Trend gewertet werden.

Interessant war die Beobachtung, dass die Streubreite der EPS-Werte groß war (0 – 28). Viele Patienten hatten niedrige EPS-Werte einige, wenige aber Maximalwerte von bis zu 28 (Genotyp 10 / 9, U3). Dies zeigt die große Variabilität und die individuell großen Unterschiede bei den extrapyramidal-motorischen UAWs. Dieser Faktor spielt für einen kleinen Teil der Patienten eine bedeutende Rolle [Tabelle 28].

Tabelle 28: EPS-Skalenmediane der Allele und der Genotypen an U1, U2 und U3

<b>EPS (Pseudoparkinsonismus)</b>			
	U1	U2	U3
<b>Allel</b>	n2=886	n2=778	n2=578
10er	3 (1 – 7) n2=657	3 (1 – 6) n2=584	3 (1 – 7) n2=428
9er	3 (1 – 7) n2=226	4 (1 – 7) n2=192	3 (1 – 6) n2=148
11er	2 (0 – 3) n2=3	2 (1 – 3) n2=2	3,5 (3 – 4) n2=2
<b>Genotyp</b>	n=443	n=389	n=289
10 / 10	3 (1 – 6) n=244	2 (1 / 6) n=219	3 (1 / 7) n=156
10 / 9	3 (1 – 8) n=166	3 (1 / 6) n=144	2 (1 / 6) n=114
9 / 9	3 (2 – 5) n=30	5 (2 / 9) n=24	4 (3 / 5) n=17
10 / 11	2 (0 – 3) n=3	2 (1 / 3) n=2	3,5 (3 / 4) n=2

U1-3 = Untersuchungszeitpunkt. Angegeben sind jeweils die Mediane und dazu in Klammern die Spannweite der EPS-Werte an dem Untersuchungstag.

Die Intensität der AIMS-Skalenwerte zeigten bei der Auswertung am ersten Untersuchungstag auffällige Verteilungsunterschiede der Mediane. Beim Genotyp 10 / 9 konnte am U1 daraufhin eine signifikante Assoziation festgestellt werden ( $p=0,0358$ ,  $n=163$ ). Klinische Einflussgrößen [Tabelle 27], als nicht genetische Confounder, wurden geprüft. Es konnten keine Assoziationen beobachtet werden.

Obwohl die Medianwerte für alle Genotypen an allen Untersuchungstagen 0 betragen, waren auch hier einige extreme Skalenwerte zu beobachten. So betrug der Maximalwert für Genotyp 10 / 10 am U1 = 23. Es hatten also 50% der Patienten mit dem Genotyp 10 / 10 am U1 einen Skalenwert von 0 und einige wenige extrem hohe Werte. Bei manchen Patienten haben diese UAWs einen erheblichen Stellenwert [Tabelle 29].

Tabelle 29: AIMS-Skalenmediane der Allele und der Genotypen an U1, U2 und U3

<b>AIMS (Tardive Dyskinesien)</b>			
	U1	U2	U3
<b>Allel</b>	n2=884	n2=784	n2=576
10er	0 (0 – 2) n2=658	0 (0 – 1) n2=588	0 (0 – 1) n2=425
9er	0 (0 – 2) n2=223	0 (0 – 1) n2=194	0 (0 – 1) n2=149
11er	0 (0 – 0) n2=3	0 (0 – 0) n2=2	0 (0 – 0) n2=2
<b>Genotyp</b>	n=442	n=392	n=288
10 / 10	0 (0 – 2) n=246	0 (0 – 1) n=220	0 (0 – 1) n=154
10 / 9	<b>0 (0 – 4)*</b> n=163	0 (0 – 2) n=146	0 (0 – 2) n=115
9 / 9	0 (0 – 1) n=30	0 (0 – 1) n=24	0 (0 – 1) n=17
10 / 11	0 (0 – 0) n=3	0 (0 – 0) n=2	0 (0 – 0) n=2

U1-3 = Untersuchungszeitpunkt. Angegeben sind jeweils die Mediane und dazu in Klammern die Spannweite der AIMS-Werte an dem Untersuchungstag; \*:  $p < 0,0358$

Bei dem Vergleich der Intensitäten der BARS-Skalenwerte fiel eine signifikante Assoziation des Genotyps 9 / 9 am U2 auf ( $p=0,0266$ ,  $n=24$ ). Wie bei den AIMS-Skalenwerte wurde auch hier die Beeinflussung durch Confounder geprüft. Es zeigten sich keine Assoziationen.

Es ist nicht eindeutig zu klären, warum am U2 die Mediane des Genotyps 9 / 9 so stark steigen. Jedoch fallen sie wieder zum U3. Als Ursache muss ein Faktor angesehen werden, der in der Studie nicht dokumentiert wurde [Tabelle 30].

Tabelle 30: BARS-Skalenmediane der Allele und der Genotypen an U1, U2 und U3

<b>BARS (Akathisie)</b>			
	U1	U2	U3
<b>Allel</b>	n2=886	n2=780	n2=588
10er	2 (0 – 4) n2=659	2 (0 – 4) n2=583	1 (0 – 3) n2=433
9er	2 (0 – 4) n2=224	2 (0 – 5) n2=195	1 (0 – 3) n2=153
11er	0 (0 – 2) n2=3	2 (0 – 4) n2=2	2 (0 – 4) n2=2
<b>Genotyp</b>	n=443	n=390	n=294
10 / 10	3 (0 – 3) n=246	2 (0 – 4) n=217	1 (0 – 3) n=157
10 / 9	2 (0 – 4) n=164	1 (0 – 4) n=147	1 (0 – 3) n=117
9 / 9	1,5 (0 – 4) n=30	<b>4 (0 – 5)*</b> n=24	2,5 (0 – 5) n=18
10 / 11	0 (0 – 2) n=3	2 (0 – 4) n=2	2 (0 – 4) n=2

U1-3 = Untersuchungszeitpunkt. Angegeben sind jeweils die Mediane und dazu in Klammern die Spannweite der BARS-Werte an dem Untersuchungstag; \*:  $p < 0,0266$

## 4 Diskussion

Bereits kurz nach der Einführung der ersten Antipsychotika in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts fiel auf, dass nach einiger Zeit der Medikamenteneinnahme, motorische Bewegungsartefakte auftraten [18][88]. Es wurde die antidopaminerge Wirkung der Antipsychotika Bereich der Basalganglien für diese extrapyramidalen Bewegungsstörungen verantwortlich gemacht [1][2][18][19][23].

In Studien konnten Risikofaktoren für die Entwicklung dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) ermittelt werden. Dazu gehören das Alter, das Geschlecht, die längerfristige Einnahme der Antipsychotika und in einigen Studien das Rauchen [40][48][52][75][104].

Da die UAWs erst ab einer bestimmten Sättigung der Rezeptoren auftreten, sind zwei mögliche Ursachen in Betracht zu ziehen [31][55][82][97]. Es könnte eine Änderung der Bindungsfähigkeit der Rezeptoren vorliegen oder das Dopamin Angebot könnte sich ändern und damit die Menge der besetzten Dopaminrezeptoren beeinflussen.

Die Elimination des Dopamins aus dem synaptischen Spalt findet hauptsächlich durch präsynaptischen Rücktransport durch Dopamintransporter (DAT1) statt. Es wird in präsynaptischen Vesikeln als Botenstoff wiederverwertet [38][81][83][84][99].

Im Bereich des 3'-Endes des DAT1 Gens wurde ein VNTR (variable number of tandem repeat) mit einer Länge von 40bp identifiziert [87][99]. Die genaue Funktion des VNTR ist unklar.

Aufgrund der Lage im 3'-Bereich des DAT1 Gens wäre ein direkter modulierender Einfluss dieser genetischen Variante auf die RNA-Stabilität und damit der Expression dieses Dopamintransporters möglich [69][70]. Ebenso können bestimmte Varianten dieses VNTR auf Allelen lokalisiert sein, welche z.B. weitere genetische Varianten im codierenden Bereich des Genes tragen. Für die, durch diese Allele codierten Genprodukte, wären Veränderungen der Transport-Aktivität zu erwarten [70]. In beiden Fällen wäre ein verlangsamter oder beschleunigter Rücktransport von Dopamin aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptischen Axonterminalen die Folge.

Dies kann eine Modifikation der Inzidenz von extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen durch Veränderungen der Dopaminhomöostase im synaptischen Spalt ermöglichen. Dieser Effekt kann über eine Konkurrenz zwischen Dopamin und dem eingesetzten Antipsychotikum am Dopaminrezeptor D<sub>2</sub> (DRD<sub>2</sub>) vermittelt werden.

Für die Entwicklung von extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen muss eine Blockade von über 80% der striatalen DRD<sub>2</sub> durch ein Antipsychotikum vorliegen [82] [31]. Eine Sättigung der striatalen DRD<sub>2</sub> mit Dopamin, aufgrund erhöhter Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt, könnte somit einen protektiven Effekt haben.

#### 4.1 Häufigkeit der genetischen Varianten des DAT1 40bp VNTR in der Studienpopulation

Es können 3 – 13er Allele des DAT1 40bp VNTR vorkommen. Das 10er Allel tritt, mit leichten Verteilungsunterschieden weltweit, am häufigsten auf, gefolgt von dem 9er Allel mit einer etwas geringerer Häufigkeit. Eine Ausnahme bildet hier eine Untersuchung, bei der in einer Mbuti Population (n=39) in Afrika die 7-, 9- und 10er Allele gleichmäßig vorkamen [35]. *Kang et al.* fanden in afrikanischen Populationen eine größere Variation der Wiederholungsfrequenzen als in europäischen. So gab es in einer Biaka Population (n=65) aus Afrika 3, 7, 8, 9 und 10er Allele und in einer Yoruba Population (n=49) aus Afrika 3, 7, 8, 9, 10 und 12er Allele des VNTR [54].

In der vorliegenden Studie hatte das 10er Allel eine Allelfrequenz von 73,80%, das 9er Allel eine Frequenz von 25,89% und das 11er Allel eine Frequenz von 0,31%.

Ähnliche Frequenzen der 10-, 9- und 11er Allele des VNTR finden sich auch bei einer Untersuchung mit einer dänischen allgemeinen Population (n=51) bestehend aus Daten von zufällig gewählten gesunden Spendern der Kopenhagener Blutbank (Allelfrequenz von 76%, 22% und 2%) [54]. In einer Irischen Studie (n=102) finden sich das 10- und 9er Allel mit 69,1% und 30,4%. In dieser Population wurde auch ein 8er Allel beobachtet (0,58%). Die Daten stammen von gesunden Iren welche in Nord- oder Mittelirland geboren wurden [3][54]. Beide Studien haben ähnliche Allel- und Genotypverteilungen wie die vorliegende Studie. Die beobachteten Allelfrequenzen sind für die kaukasische Ethnie repräsentativ.

*Bodeau-Péan et al.* untersuchten in ihrer Studie den DAT1 40bp VNTR in einer französischen Population Schizophrener (n=80) und verglichen diese mit einer Kontrollpopulation [13]. Die dort beobachteten Allelfrequenzen der Schizophrenen waren mit 72,06%, 27,93% und 0,00% für die 10-, 9- und 11er Allele des VNTR ähnlich unseren Beobachtungen. Im Gegensatz dazu fanden *Persico et al.* in einer



Untersuchung mit Schizophrenen (n=147) aus der Gegend von Mailand, Italien, leicht differente Allelfrequenzen. Die 10-, 9- und 11er Allele wurde in der Studie mit einer Frequenz von 63,61%, 33,67% und 0,68% beobachtet. Das 10er Allel ist geringer und das 9er Allel häufiger vertreten als in der Studie von *Bodeau-Péan et al.* sowie der vorliegenden Studie [78].

*Persico et al.* führten Ihre Studie mit Patienten aus Mailand, Italien, durch. In Italien gab es nach dem 2. Weltkrieg starke Migrationsströme aus dem Süden in den Norden. Es könnte der Süden durch Einflüsse aus dem afrikanischen Raum, welche schon zur Antike bestanden, andere Allelverteilungen haben. Dies könnte die Mailänder Studie verzerren und den Unterschied in den Allelfrequenzen im Vergleich zu der Population der vorliegenden Studie erklären. Weitere Studien, zum Vergleich, die sich mit der Frage der Veränderung des DAT1 40bp VNTR in Populationen durch Migration beschäftigen sind zur Zeit nicht vorhanden. Des Weiteren ist die Studie von *Persico et al.* mit 143 Patienten sehr klein und hat ein Verhältnis von Männern/Frauen von 1,56. Dies kann zusätzlich zu einer Verzerrung führen.

Die vorliegende Studie mit 479 eingeschlossenen Patienten und relativ wenigen Einschlussbeschränkungen sowie strenger Begrenzung auf die kaukasische Ethnie, erscheint aussagekräftiger.

Zur besseren Untersuchung der Verteilung von DAT1 40 bp VNTR in der gesunden Bevölkerung, wie auch in schizophrenen Populationen, müssen weitere Screenings mit größeren Populationen und klar definierten ethnischen Einschlusskriterien durchgeführt werden.

#### 4.2 Einfluss der Dat1 40bp VNTR Varianten auf die erfassten klinisch-demographischen Parameter

Durch Selektion der Patienten bei deren Zulassung zu Studien, zum Beispiel wegen Ein- oder Ausschlusskriterien, kann ein systematischer Fehler in Form eines Selektionsbias auftreten, der Einfluss auf die Auswertung und das Ergebnis haben kann.

Bei dem Design der vorliegenden Studie wurden bewusst die vorgesehenen Einschlusskriterien offen gehalten. Sie dienten lediglich dazu, die Studie auf Patienten mit der Erkrankung Schizophrenie klar zu begrenzen [Kap. 2.1].

Darüber hinaus wurden Daten über weitere wichtige klinische und demographische Parameter erfasst und deren Einfluss auf die zu untersuchenden UAWs und die Allel- und Genotypverteilung geprüft.

#### 4.2.1 Geschlecht

In der vorliegenden Studie nahmen 257 (53,65%) Männer und 222 Frauen (46,35%) teil. Die Allele und Genotypvarianten waren homogen unter den beiden Geschlechtern verteilt.

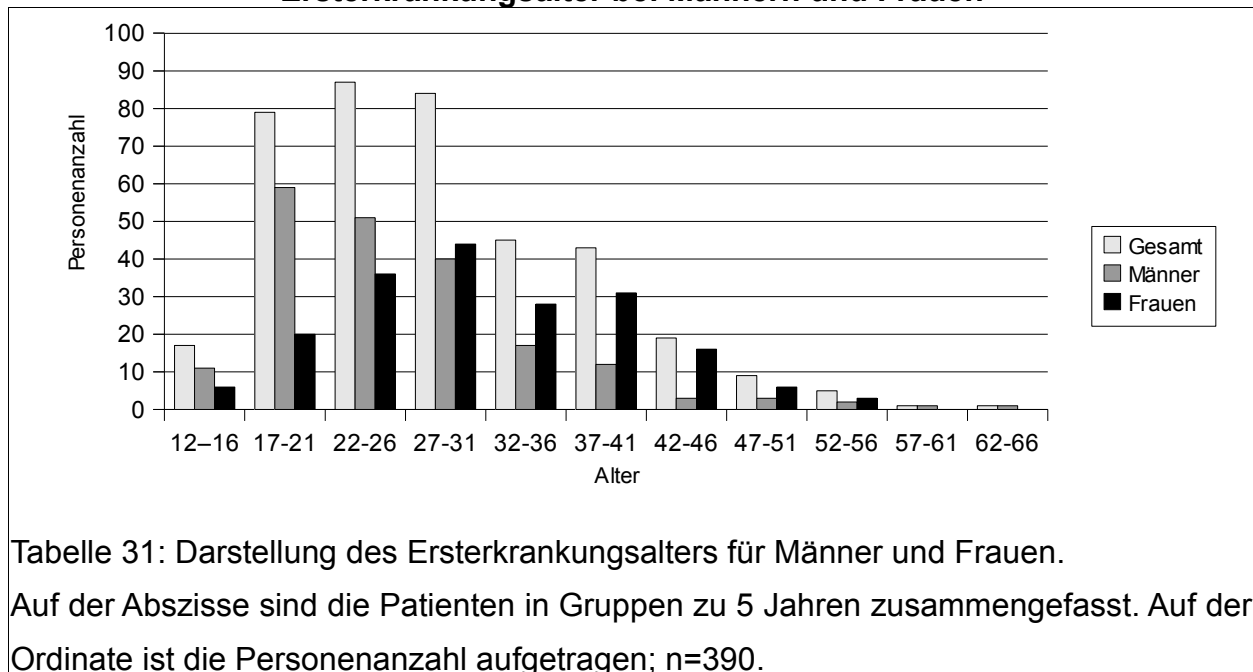
*Persico et al.* beobachteten in einer Untersuchung mit Schizophrenen ein Ungleichgewicht der Allelverteilung des DAT1 40bp VNTR zwischen den Männern und den Frauen. Das 10er Allel hatte bei den Männern eine Häufigkeit von 61,79% und bei den Frauen von 71,29%, ebenso bestand eine Diskrepanz bei dem 9er Allel zwischen den Männern und Frauen (37,64%, 28,70%).

Dieses Ungleichgewicht wurde in der vorliegenden Studie mit einer homogenen Verteilung nicht bestätigt. Das Geschlecht hatte keinen verzerrenden Einfluss auf das Ergebnis der Studie.

#### 4.2.2 Erstmanifestationsalter

Zur Prüfung auf Zusammenhänge zwischen dem Erstmanifestationsalter und den Allele und Genotypen wurden die Patienten nach Alter gruppiert. Die Allel- und Genotypen waren gleichmäßig über die Gruppen verteilt. Es kamen keine selektiv bei Früh- oder Spätmanifestierern vor. In der vorliegenden Studie erkrankten Männer gehäuft um das 20Lj. und Frauen um das 30Lj. [Tabelle 31]. Es ist aus anderen Untersuchungen bekannt, dass Männer im Durchschnitt 5 Jahre früher Ihre erste Episode einer Schizophrenie haben als Frauen [42]. *Gottesmann* beschrieb diesen Zusammenhang, er konnte die Ursache für dieses Phänomen jedoch nicht klären [42]. Es wird eine protektive Wirkung des Östrogens angenommen, welche den Ausbruch der Erkrankung verzögert [17]. Da die Inzidenzrate über das ganze Leben bei Männern und Frauen gleich ist scheint dieser Effekt plausibel, da Östrogen postmenopausal abfällt. In der Tat finden wir im Bereich der Frauen um das 40 Lj. nochmal einen Anstieg der Erstmanifestationen [Tabelle 31].

### Ersterkrankungsalter bei Männern und Frauen



Um geschlechtsspezifische Unterschiede bei dem Erstmanifestationsalter in der Population der vorliegenden Studie auszuschließen wurden die Teilnehmer nach Geschlechtern getrennt ausgewertet. Es konnte keine signifikante Assoziation zwischen einer Altersgruppe und einer Allel- oder Genotypvariante bei den Frauen oder den Männern beobachtet werden.

In der Literatur finden sich keine weiteren Untersuchungen zum Vergleich der Allel und Genotypverteilung des DAT1 40bp VNTR getrennt nach Männern und Frauen.

Die unterschiedlichen Erstmanifestationsalter bei Männern und Frauen scheinen ihren Ursprung nicht in einer Variante des DAT1 40bp VNTR zu haben.

#### 4.2.3 Rauchenverhalten

Rauchen ist mit einer Abnahme der extrapyramidal-motorischen unerwünschten Arzneimittelwirkung (z.B. Pseudoparkinsonismus) der Antipsychotika assoziiert [41][93]. Es ist aber ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung von tardiven Dyskinesien [24].

In der vorliegenden Studie war die Allel- und Genotypverteilung unter den Rauchern und Nichtrauchern homogen. Zigarettenkonsum und die Allel- und Genotypvarianten sind nicht assoziiert und das Rauchen beeinflusst nicht die Auswertung der Studie.

Das 9er Allel des DAT1 40bp VNTR wurde in Untersuchungen mit einer geringeren

Wahrscheinlichkeit des Nikotinkonsums in Verbindung gebracht. Bei 289 Rauchern und 233 Nichtrauchern, 85% kaukasischer und 15% afroamerikanischer Ethnie, beobachteten *Lerman et al.*, dass signifikant mehr Nichtraucher als Raucher das 9er Allel des VNTR besaßen [60].

Diese Assoziation konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Die Studien sind allerdings auch nicht direkt vergleichbar. In der Studie von *Lerman et al.* wurden ausdrücklich keine Personen eingeschlossen mit einer psychiatrischen Erkrankung. In der vorliegenden Studie waren ausschließlich Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen erfasst. Patienten mit Erkrankungen des schizophränen Formenkreises sind häufig überproportional Nikotin abhängig.

Weitere vergleichende Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen mit dem DAT1 40bp VNTR und der Entwicklung von UAWs untersuchen, wurden in der Literatur nicht gefunden.

#### 4.2.4 Erkrankungsrezidive der Schizophrenie

Hinsichtlich der Rezidivzahl der teilnehmenden Patienten zeigten sich in der vorliegenden Studie keine Verteilungsunterschiede unter den Allel- und Genotypvarianten. Vergleichsdaten mit weiteren Studien stehen derzeit nicht zur Verfügung. Es scheint keinen Einfluss durch die Allelverteilung auf das Rezidivverhalten der Patienten zu bestehen.

#### 4.3 Verteilung der DAT1 40bp VNTR Varianten bei den schizophränen Patienten und den Diagnosen

Die deskriptive Auswertung der DAT1 40bp VNTR Allel- und Genotypverteilung unter den Diagnosen zeigte eine Zunahme der Häufigkeit des 9er Allels wie auch des Genotyps 10 / 9 und 9 / 9 sowie eine Abnahme der Häufigkeit des 10er Allels und des Genotyps 10 / 10 bei der Diagnose der schizoaffektiven Störung (DSM-IV 295.7). Diese Abweichung der Allelverteilungen im Vergleich zu den anderen Patienten war für das 10er Allel ( $p < 0,00315$ ), 9er Allel ( $p < 0,05$ ) dem Genotyp 10 / 10 ( $p < 0,0149$ ) sowie dem Genotyp 10 / 9 ( $p < 0,031$ ) statistisch signifikant. Nicht jedoch für den Genotyp 9 / 9. Dies könnte an der Fallzahl von  $n=8$  liegen.

Das 9er Allel war bei der schizoaffektiven Störung überrepräsentiert. Träger des 9er Allels haben ein höheres Risiko an einer schizoaffektiven Störung zu erkranken als Träger des 10er Allels.

Das 9er Allel könnte als Risikoallel und somit als Risikofaktor für die Ausbildung einer schizoaffektiven Störung stehen.

Zur Prüfung, ob diese Beobachtung die vorliegende Studie beeinflusste, wurde die Gruppe der Patienten mit der Diagnose der schizoaffektiven Störung auf Zusammenhänge mit den klinisch-demographische Einflussfaktoren, welche auch die Entwicklung der UAWs beeinflussen können, überprüft.

Es fanden sich positive Korrelationen mit der CPE am U1 bei den 10er und 9er Allelen ( $r=0,1$ ,  $p<0,0005$  und  $r=0,1$ ,  $p<0,0343$ ) sowie dem Genotyp 10 / 10 ( $r=0,1$ ,  $p<0,0282$ ). Am U2 bestand eine positive Korrelation zwischen der CPE und dem 10er Allel ( $r=0,1$ ,  $p<0,0204$ ).

Beim Betrachten der Mediane der CPE-Werte der Patienten mit der Diagnose schizoaffektive Störung, gruppiert nach den Allel- und Genotypvarianten, fiel für den U1 ein erhöhter Median der CPE-Werte für die positiv korrelierenden Allele auf. So hatten Patienten mit dem 9er Allel am U1 einen Median von **750mg/d** sowie eine Spannweite von 290mg/d – 1000mg/d, im Gegensatz zu Patienten mit der Diagnose paranoide Schizophrenie (DSM-IV 295.3) mit einem Median von 496,5mg/d sowie einer Spannweite von 162,5mg/d – 885mg/d oder der Diagnose des schizophrenen Residuums (DSM-IV 295.6) mit einem Median von 490mg/d sowie eine Spannweite von 375mg/d – 1050mg/d. Beim 10er Allel war es am U1 ähnlich. Es bestand bei der Diagnose der schizoaffektiven Störung ein CPE Median von **615mg/d** sowie eine Spannweite von 240mg/d – 955,75mg/d im Gegensatz zu Medianen von 420mg/d sowie eine Spannweite von 200mg/d – 750mg/d bei der paranoide Schizophrenie und einem Median von 271,5mg/d sowie eine Spannweite von 57,25mg/d – 670mg/d bei dem schizophrenen Residuum. Die Patienten mit der schizoaffektiven Störung erhielten also im Mittel höhere Dosen an Antipsychotika am ersten Untersuchungstag als Patienten mit anderen Diagnosen.

Von den 103 Patienten mit der Diagnose schizoaffektive Störung hatten 69 Patienten eine Störung vom manischen Typ, dies waren 2/3 der Gruppe, und 22 eine vom depressiven Typ, 12 hatten eine vom gemischten Typ. Die restlichen Patienten wurden nicht weiter klassifiziert. Das Rezidiv einer schizoaffektiven Störung vom manischen

Typ präsentiert sich häufig fulminant. Die Patienten sind sehr oft agitiert. Daher erhalten sie nach der Aufnahme ins Krankenhaus häufig hohe Dosen an Antipsychotika und Tranquillanzien. Diese Antipsychotikadosen sind oft höher als bei Rezidiven anderer Untergruppen der Schizophrenie.

Die positive Korrelation und die erhöhten Medianwerte lassen sich durch diese klinische Beobachtung erklären.

Die erhöhten CPE-Werte und die Überrepräsentation des 9er Allels der Subgruppe der Patienten mit schizoaffektiver Störung scheinen keinen Einfluss auf die Auswertung der Studie zu haben. Bei der Auswertung wurden die Diagnosegruppen getrennt ausgewertet. Es fand sich dabei keine Korrelation zu den UAWs.

Assoziationen zwischen dem VNTR und der Schizophrenie sowie deren Subklassifizierungen konnten bis jetzt in keiner Studie in der Literatur gefunden werden, weder bei dem direkten Vergleich der VNTR Wiederholungsraten noch bei Kopplungsanalysen mit dem Allel [13][50][78][79].

*Georgieva et al.* untersuchten in einer bulgarischen Population die Rate der Transmissionen der DAT1 40bp VNTR Allele zwischen Eltern und an Schizophrenie erkrankten Nachkommen. In der Studie wurden die Patienten in Subgruppen mit den Diagnosen Schizophrenie (n=178), bipolaren Störungen (n=77) und schizoaffektiven Störungen (n=29) aufgeteilt. Die Allelverteilung wurde unter den Eltern und den Kindern verglichen. Eine weitere Unterteilung der Diagnose Schizophrenie wurde nicht vorgenommen. *Georgieva et al.* beobachteten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der VNTR Allele zwischen den Patienten mit der Diagnose Schizophrenie und der Diagnose schizoaffektive Störung [36].

Die weiter oben geäußerte Vermutung, dass Träger des 9er Allels ein erhöhtes Risiko haben eine schizoaffektive Störung zu entwickeln, wird durch die Studie von *Georgieva et al.* nicht bestätigt.

Die Untersuchungen sind aber nur bedingt vergleichbar. Die Allelverteilung bei der schizoaffektiven Störung wird bei *Georgieva et al.* mit der Allelverteilung der gesamten Gruppe an Schizophrenie Erkrankter und nicht mit den diagnostischen Untergruppen verglichen. Unterschiede in der Verteilung von Allelen in den diagnostischen Untergruppen der Schizophrenie können sich somit aufheben. Die Gruppe der untersuchten Patienten ist mit 29 sehr klein. Im Gegensatz dazu sind in der vorliegenden Studie 103 Patienten mit der Diagnose schizoaffektive Störung vertreten.

Die in der vorliegenden Studie geprüften klinischen Einflussfaktoren wurden von *Georgieva et al.* nicht untersucht.

Zur Bestätigung der Assoziation des 9er Allels als Risikoallel für die Entwicklung einer schizoaffektiven Störung müssten weitere, größere Untersuchungen durchgeführt werden.

#### 4.4 Zusammenhang zwischen den klinischen Einflussgrößen und der Intensität von UAWs bei der Therapie mit Antipsychotika

In dieser Studie wurden Faktoren dokumentiert, welche einen Einfluss auf die hier untersuchten UAWs der Antipsychotika haben können. Dies waren das Alter, das Alter bei Erkrankungsbeginn, das Geschlecht, das Rauchverhalten, die Anzahl der bisher durchgemachten Rezidive der Schizophrenie, die verabreichte Antipsychotikadosis, umgerechnet in die Chlorpromazin-Äquivalenzdosis (CPE mg/d) sowie die Biperidentagesdosis (mg/d) der Patienten [Kapitel 3.3].

Zusammenhänge zwischen den Einflussfaktoren und den untersuchten UAWs wurden geprüft, um mögliche Verzerrungen festzustellen.

Es wurden der Pseudoparkinsonismus mit der EPS-Skala, die tardiven Dyskinesien mit der AIMS-Skala und die Akathisie mit der BARS-Skala an den drei Untersuchungstagen (U1, U2, U3) erfasst [s. Kapitel 2.1.1].

Verschiedene Untersuchungen in der Vergangenheit haben bis dato keine sicher prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung der oben genannten UAWs bei Antipsychotika Therapie nachweisen können [8][18][48][53][65].

Bei der Therapie mit Antipsychotika kann innerhalb der ersten Tage nach Behandlungsbeginn ein Pseudoparkinsonismus auftreten. Das Auftreten ist dosisabhängig und vornehmlich bei typischen Antipsychotika anzutreffen. Atypische Antipsychotika haben diese unerwünschte Wirkung seltener, vermutlich wegen deren verminderten Bindungsaffinität zum DRD<sub>2</sub>-Rezeptor und der bis zu zehnfach höheren Affinität zum DRD<sub>4</sub>-Rezeptor [37][56].

In der vorliegenden Studie wurden Korrelationen des Pseudoparkinsonismus mit dem CPE Wert (U1+U2:  $r=0,3$ ;  $p<0,0001$ . U3:  $0,2$ ;  $p<0,0001$ ) und der Biperidentagesdosis (U1:  $r=0,1$ ;  $p<0,0001$ . U2:  $r=0,2$ ;  $p<0,0003$ . U3:  $r=0,2$ ;  $p<0,005$ ) [Tabelle 27], einem indirekten Marker für das Auftreten von parkinsonähnlichen Symptomen [51], an allen

drei Untersuchungstagen, beobachtet. Kein Zusammenhang konnte zwischen der Anzahl der Erkrankungsrezidive, dem Erstmanifestationsalter, dem Rauchverhalten und dem Geschlecht mit dem Auftreten von Pseudoparkinsonismus beobachtet werden. Patienten mit hohen CPE- und Biperiden-Werten haben höhere Werte auf der EPS-Skala. Diese Beobachtung ist schon bekannt [5][18].

*Andreassen et al.* untersuchten in einer Longitudinal- und Querschnittsstudie die Daten 100 schizophrener Patienten aus der Nithsdale Cohorte aus Süd-West Schottland. In der Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem Genotyp des CYP<sub>2D6</sub> und extrapyramidal-motorischen UAWs bei Patienten mit einer Antipsychotika-langzeittherapie untersucht. Bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 21 Jahren bei Männern und 25 Jahren bei Frauen konnte eine positive Korrelation zwischen dem Pseudoparkinsonismus und dem Alter der Patienten beobachtet werden [5]. Im Gegensatz dazu konnten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Assoziationen zwischen dem Pseudoparkinsonismus und dem Alter der Patienten gezeigt werden. Der Pseudoparkinsonismus war gleichmäßig über alle Altersgruppen verteilt. Über ein ähnliches Ergebnis berichteten *Kaiser et al.* [51].

Die Studien sind aber nur bedingt vergleichbar. Der Aufbau der beiden Studien ist sehr verschieden und kann Ursache der differenten Ergebnisse sein. Der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie betrug nur 30 Tage, in der Studie von *Andreassen et al.* wurde über einen Zeitraum von 9 Monaten beobachtet. Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie die Medikation der Studienteilnehmer vor der Krankenhausaufnahme nicht dokumentiert. Es ist nicht ersichtlich, welcher Patient bereits seit längerem oder erst seit kurzem eine Therapie mit Antipsychotika erhält. Das Erstmanifestationsalter kann zwar grob einen Anhalt über die Dauer einer Therapie geben aber keine genauen Aussagen machen über wie viele akkumulierte Medikamentenjahre ein Patient bereits verfügt.

In der vorliegenden Studie bestätigt sich der bekannte Zusammenhang zwischen ansteigenden Antipsychotika- und Biperiden-Tagesdosen mit höheren Werten auf der EPS-Skala [5][18].

Problematischer bei der Langzeittherapie mit typischen Antipsychotika ist die tardive Dyskinesie (TD). Sie hat eine Inzidenz von 20% – 30%. Häufig ist sie irreversibel und führt dadurch zum Therapieabbruch oder schlechter Compliance [18]. Da die TD auch zu 5% – 15% bei älteren Menschen spontan auftritt, kann nicht leicht unterschieden



werden ob das Auftreten auf die Antipsychotikatherapie, die progrediente Erkrankung oder das zunehmende Alter der Patienten zurückzuführen ist [45]. Aufgrund von Beobachtungen aus verschiedenen Studien geht man heute davon aus, dass die TD bei der Therapie mit typischen Antipsychotika durch verschiedene Einflussfaktoren ausgelöst werden kann. Dazu zählen ein höheres Alter, frühes Erstmanifestationsalter, und damit auch oft eine längere Krankheits- und Therapiedauer, weibliches Geschlecht, das Rauchverhalten sowie hirnorganische Schädigungen [8][18][48][53][65].

In der vorliegenden Studie wurden positive Korrelationen zwischen dem Alter und dem Auftreten von TD beobachtet (U1:  $r=0,3$ ;  $p<0,0001$ . U2:  $r=0,3$ ;  $p<0,0001$ . U3:  $r=0,2$ ;  $p<0,0019$ ), sowie zwischen der Anzahl von Erkrankungsrezidiven und dem Auftreten der TD (U1:  $r=0,3$ ;  $p<0,0001$ . U2:  $r=0,2$ ;  $p<0,0001$ . U3:  $r=0,2$ ;  $p<0,0006$ ) und dem Erstmanifestationsalter der Schizophrenie und dem Auftreten der TD (U1:  $r=0,2$ ;  $p<0,0002$ . U2:  $r=0,1$ ;  $p<0,0225$ . U3:  $r=0,2$ ;  $p<0,0130$ ) [Tabelle 27]. In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten, der CPE, der Biperidentagesdosis und dem Geschlecht mit dem Auftreten von tardiven Dyskinesien beobachtet werden. Die tardiven Dyskinesien waren bei Patienten mit höherem Lebensalter, zunehmender Rezidivanzahl und frühem Erstmanifestationsalter intensiver.

*Kaiser et al.* beobachteten in Ihrer Studie auch positive Korrelationen zwischen der TD und einem höheren Lebensalter der Patienten sowie steigenden Rezidivraten [51].

*Andreassen et al.* und *Garcia-Barceló et al.* beobachteten in Ihren Studien eine Korrelation zwischen dem Auftreten der TD und einem höherem Alter der Patienten. Des Weiteren beobachteten beide Gruppen einen nichtsignifikanten Trend zwischen dem Auftreten von TD und der zunehmenden Länge der Behandlungsdauer. Wenn man den groben Vergleich zwischen frühem Erstmanifestationsalter und Länge der Behandlungsdauer zulässt, so passen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, im Bezug auf das Auftreten der TD bei frühem Erstmanifestationsalter und den Beobachtungen von *Andreassen et al.*, dass es einen Zusammenhang zwischen langer Krankheitsdauer und einer Zunahme der tardiven Dyskinesie gibt, gut zusammen.

Die Rezidivraten sowie das Erstmanifestationsalter wurden bei diesen beiden Untersuchungen jedoch nicht berücksichtigt [5] [33].

Anders verhält es sich in der Studie von *Liou et al.*. Dort konnte ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und den tardiven Dyskinesien nicht gezeigt werden.

Genauso wurde kein Zusammenhang mit dem Geschlecht sowie der kumulativen Langzeittherapie mit Antipsychotika mit dem Auftreten tardiver Dyskinesien in der Studie gesehen [63].

*Segman et al.* beobachteten einen Trend in der Beziehung zwischen der Ausprägung von tardiven Dyskinesien und einem frühen Lebensalter beim Beginn der Therapie mit Antipsychotika [91]. Diese Beobachtung ist, grob vereinfacht, vergleichbar mit der Korrelation zwischen dem frühen Erstmanifestationsalter und dem Auftreten von tardiven Dyskinesien in der vorliegenden Studie.

Die verschiedenen Studiendesigns mit unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen, unterschiedlichen Patientengruppen sowie weitere Unterschiede in den dokumentierten Einflussgrößen machen einen Vergleich der Studien von *Kaiser et al.*, *Andreassen et al.*, *Liou et al.*, *Garcia-Barceló et al.*, *Segman et al.* und der hier vorliegenden Studie schwierig und es lassen sich Auffälligkeiten schwer interpretieren [63][5][51].

Ein Beispiel: In der Studie von *Kaiser et al.* wurde die aktuelle Antipsychotikatagesdosis zum Zeitpunkt der akuten Exacerbation protokolliert. Im Gegensatz dazu wurde bei *Liou et al.* die individuelle Therapiedauer der schizophrenen Patienten protokolliert. *Andreassen et al.* wiederum verglich den Krankheitsverlauf von Patienten mit TD und Patienten ohne TD, die alle Antipsychotika einnahmen. Genauso untersuchte *Andreassen et al.* die Krankheitsdauer in Jahren, wobei die vorliegende Untersuchung das Erstmanifestationsalter betrachtet. Auch sind die Patientenkollektive der verschiedenen Studien unterschiedlich. *Garcia-Barceló et al.* sowie *Liou et al.* hatten chinesische Patienten, *Kaiser et al.*, *Andreassen et al.* und die vorliegende Studie hatten Patienten aus dem kaukasischen Raum. *Segman et al.* wiederum untersuchten Patienten mit jüdischer Abstammung (Aschkenasim).

Die Auswirkung von wiederholt rezidivierenden Schizophrenien auf die Entwicklung von TD wurde in keiner Studie untersucht.

Die vorliegende Studie hat Ähnlichkeiten zu der Untersuchung von *Kaiser et al.*. Wie auch dort wurde in der vorliegenden Untersuchung die TD häufiger bei Patienten mit höherem Alter, höheren Rezidivraten und einem frühen Erstmanifestationsalter der Schizophrenie beobachtet. Das frühe Erstmanifestationsalter kann als Hinweis auf eine hohe Anzahl von Einnahmejahren der Antipsychotika gedeutet werden.

Wie bereits weiter oben erwähnt, ist die TD eine unerwünschte Wirkung der

antipsychotischen Langzeittherapie. Zusammen mit der Unkenntnis über die Medikation vor der Studie und dem Beobachtungszeitraum von nur 30 Tagen ist eine sichere Aussage über die beobachteten Ergebnisse in der vorliegenden Studie schwierig und nur unter Vorbehalt zu treffen.

Insgesamt sind die Aussagen zu den Prädispositionsfaktoren für die Entwicklung von TD inkonsistent.

Die Akathisie tritt meist nach Wochen bis Monaten während der Therapie mit Antipsychotika auf. In seltenen Fällen kann sie noch später auftreten. Die Inzidenz beträgt 25% – 75% [32][64][74]. In dieser Studie wurde am U3 eine Korrelation zwischen dem Auftreten der Akathisie und einer erhöhten Biperidentagesdosis (U3:  $r=0,2$   $p<0,0122$ ) festgestellt [Tabelle 27].

*Kaiser et al.*, *Sachdev et al.* sowie *Maidment et al.* beobachteten in ihren Studien, dass eine positive Beziehung zwischen der Antipsychotikagesdosis und dem Auftreten der Akathisie besteht [51][64][85]. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Auch die anderen geprüften Einflussfaktoren waren ohne signifikante Beziehung zum Auftreten der Akathisie.

Nicht auszuschließen ist, dass der Beobachtungszeitraum von 30 Tagen zu kurz war, um eine Beziehung feststellen zu können.

#### 4.5 Einfluss der DAT 40bp VNTR Varianten auf extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen

Als limitierender Faktor gilt die geringe therapeutische Breite zwischen der Wirksamkeit der Antipsychotika und dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs). Diese UAWs (Pseudoparkinsonismus, akute Dystonie, akute und chronische Akathisie und tardive Dyskinesie) zeigen individuell ein sehr unterschiedliches Auftreten. An dieses muss die Therapieplanung angepasst werden. Die UAWs steigern den subjektiven Leidensdruck der Patienten, verringern die Compliance und führen häufig zu Therapieabbrüchen. Besonders in der Langzeittherapie wird durch die UAWs die Wiedereingliederung der Patienten in das tägliche Leben erschwert.

Eine eindeutige Antwort, warum so große individuelle Unterschiede in der Ausprägung der UAWs und dem Therapieerfolg bestehen, gibt es nicht. Eine polygenetische Grundlage wird vermutet.

In der vorliegenden Studie wurde die Intensität der UAWs anhand von Skalen [Kapitel 2.1.1] an drei Untersuchungszeitpunkten (U1, U2, U3) gemessen. Bestimmt wurde der Pseudoparkinsonismus mit der EPS-Skala, die tardive Dyskinesie anhand der AIMS-Skala und die Akathisie mit der BARS-Skala. Es wurde untersucht, ob die in dieser Studie beobachteten Allele des DAT1 40bp VNTR im Zusammenhang mit der Ausbildung von den oben genannten UAWs standen.

Für den Pseudoparkinsonismus konnte kein Einfluss des DAT1 40bp VNTR nachgewiesen werden. Ein Großteil der Patienten hatte geringfügige Symptome. Die Patienten mit hohen Skalenwerten unterschieden sich in Ihrem Genotyp nicht von den Patienten mit niedrigen Skalenwerten. Mit diesem Ergebnis lässt sich keine Aussage über ein erhöhtes Risiko für ein bestimmtes Allel oder eine Genotypvariante des DAT1 40bp VNTR für die Entwicklung unerwünschter Arzneimittelwirkungen vom Typ des Pseudoparkinsonismus herleiten.

Bei der tardiven Dyskinesie konnte eine signifikante Korrelation für die Genotypvariante 10 / 9 am U1 mit einem Median von 0 und einer Spannweite von 0 – 4 bei  $p < 0,0358$  und dem vermehrten Auftreten gezeigt werden. Die Spannweite der AIMS-Skalenwerte waren bei diesen Patienten am ersten Untersuchungstag erhöht im Vergleich zu den Spannweiten der AIMS-Skalenwerte bei Patienten mit anderen Genotypen. Diese signifikante Korrelationen konnte für die Genotypvariante 10 / 9 am U2 und am U3 nicht mehr gezeigt werden. Da bei einem Einfluss der Genotypvariante 10 / 9 auf die Ausbildung der tardiven Dyskinesie zu erwarten wäre, dass die Korrelation an jedem der drei Untersuchungstagen nachzuweisen wäre, könnten eventuell andere Faktoren die Werte beeinflusst haben. Zum Beispiel könnte in dieser Gruppe aufgrund der bestehenden tardiven Dyskinesie die Antipsychotika Dosis nach dem ersten Untersuchungstag reduziert worden sein, oder ein Präparatewechsel stattgefunden haben. Die Prüfung, ob die in der Studie erfassten klinisch-demographischen Einflussfaktoren störend auf das Ergebnis wirkten, erbrachte keine positiven Ergebnisse. Es stellt sich die Frage, ob der positiv korrelierende Wert durch einen Zufall oder einen nicht bekannten Confounder am ersten Untersuchungstag in dieser Subgruppe zustande kam. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit eines Zufalls wird diesem Wert keine prädiktive Aussage über die Entwicklung einer tardiven Dyskinesie in dieser Studie zugeschrieben.

Ähnlich verhält es sich mit der Akathisie. Für die Genotypvariante 9 / 9 zeigte sich am

U2 eine signifikante Korrelation mit einem Median von 4 und einer Spannweite von 0 – 5 bei  $p < 0,0266$  mit den BARS-Skalenwerten. Diese Korrelation bestand aber nicht am U1 oder am U3. Die Prüfung auf Verzerrung der Werte durch die klinisch-demographischen Einflussfaktoren brachte keine signifikanten Ergebnisse. Wie bei der tardiven Dyskinesie ist nicht klar, warum Patienten in der auffälligen Gruppe am zweiten Untersuchungstag höhere AIMS-Skalenwerte hatten als Patienten in anderen Gruppen. Auch hier muss man von einer zufälligen Beobachtung ausgehen, ohne prädiktiven Wert auf die untersuchte Aussage.

*Lafuente et al.* untersuchten 62 Patienten, welche stationär in einer psychiatrischen Klinik in Barcelona aufgenommen worden waren. 32 Patienten hatten einen Pseudoparkinsonismus mit Werten auf der EPS-Skala von  $>3$  und 30 Patienten hatten Werte  $\leq 3$ . Patienten mit anticholinergem Behandlung (Biperiden) bei Aufnahme wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten erhielten typische und atypische Antipsychotika. Bei der Untersuchung wurden die Patienten genotypisiert und der Substratumsatz der Dopamintransporter durch eine SPECT Untersuchung bestimmt. Es konnte kein Unterschied in der zerebralen Dopamintransporteraktivität bei den verschiedenen DAT1 40bp VNTR Allelen beobachtet werden. Genauso fanden sich keine Assoziationen zwischen den Allelen und der Intensität der Werte auf der EPS-Skala bei den einzelnen Patienten [58].

*Srivastava et al.* führten eine Untersuchung mit 335 nach DSM-IV diagnostizierten schizophrenen, indischen Patienten durch. 96 Patienten davon wiesen eine tardive Dyskinesie auf. Die Patienten wurden nach den Dopaminrezeptorsubtypen  $D_{1-4}$  dem Dopamintransporter (DAT1 40bp VNTR) sowie der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) genotypisiert und die Intensität der tardiven Dyskinesie mit der AIMS-Skala, zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie, dokumentiert. Bei den 96 Patienten mit tardiver Dyskinesie konnten *Srivastava et al.* keine signifikante Assoziation zu Varianten des DAT1 40bp VNTR zeigen [95].

Ähnliche Ergebnisse beschrieben *Segmann et al.*. In der Studie wurden 59 schizophrene Patienten mit und 63 ohne tardive Dyskinesien, gemessen mit der AIMS-Skala, in Ihrem Genotyp verglichen. Einen Zusammenhang zwischen den DAT1 40bp VNTR Allele oder den Genotypvarianten konnte nicht gezeigt werden [90].

*Güzey et al.* führten eine Studie mit 119 schizophrenen, italienischen Langzeitkrankenhauspatienten durch. Die Patienten wurden genotypisiert und die

extrapyramidal-motorischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit der EPS-Skala dokumentiert. In dieser Studie konnte eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten EPS-Skalenwerten und dem 9er Allel des DAT1 40bp VNTR gezeigt werden [44].

Betrachtet man die oben genannten Studien und vergleicht diese mit der vorliegenden Studie, so erscheint die weiter oben geäußerte Annahme, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von unerwünschten extrapyramidal-motorischen Arzneimittelwirkungen der Antipsychotika und dem DAT1 40bp VNTR gibt, bestätigt. Weder konnten *Lafuente et al.* für den Pseudoparkinsonismus, noch *Srivastava et al.* oder *Segmann et al.* für die tardive Dyskinesie einen Zusammenhang beobachten.

Einzig *Güzey et al.* widersprechen in Ihrer Studie dem Ergebnis der vorliegenden Studie und auch der Studie von *Lafuente et al.* was den Zusammenhang zwischen dem Pseudoparkinsonismus und dem DAT1 40bp VNTR betrifft. Verglichen mit der vorliegenden Studie ist die Anzahl der teilnehmenden Patienten bei *Güzey et al.* mit 119 relativ klein. Des Weiteren bestand die Gruppe zu 80% aus Männern und der Altersdurchschnitt lag bei 50 Jahren. Im Gegensatz dazu wurden in die vorliegende Studie 479 Patienten eingeschlossen, der Altersdurchschnitt betrug 37 Jahren und die Geschlechterverteilung war homogen. Bei *Lafuente et al.* waren es 62 Patienten, der Altersdurchschnitt betrug 30 Jahre die Geschlechterverteilung war homogen. Ein höheres Alter der untersuchten Gruppe könnte einen Fehler verursachen, da die unerwünschten extrapyramidal-motorischen Arzneimittelwirkung im Alter zunehmen können [18][48][53]. Es könnten in der Gruppe der Patienten mit dem 9er Allel des DAT1 40bp VNTR mehr alte Patienten sein als in den anderen Gruppen. Dies würde eine Verzerrung verursachen, welche das Ergebnis signifikant ändern und erklären könnte. Aus der Veröffentlichung der Studie ist nicht ersichtlich, ob die Homogenität der Allel- und Genotypvarianten in den Altersgruppen geprüft wurde.

Die oben beschriebenen Untersuchungen zu der tardiven Dyskinesie sind gut mit der vorliegenden Studie vergleichbar und erhalten ähnliche Ergebnisse.

Weitere Studien die den Zusammenhang zwischen der Akathisie und dem DAT1 40bp VNTR untersuchen sind zur Zeit in der Literatur nicht zu finden. Die Ursache der Akathisie ist weiterhin unklar und ein Zusammenhang zum DAT1 40bp VNTR nach der vorliegenden Studie unwahrscheinlich.

Die gefundenen Ergebnisse dieser Studie könnten durch verschiedene Einflüsse

verzerrt sein, was eine Interpretation erschwert. Trotz starker Einschränkungen in den Aufnahmekriterien liegt eine zu inhomogene Gruppe vor. Es wurde keine Dokumentation über die Medikamenteneinnahme vor der Studie geführt. Die Patienten erhielten alle individuell verschiedene Medikamentendosierungen und erfasst wurde lediglich die stationäre Akuttherapie. Manche Patienten waren Ersterkrankte andere Langzeitpatienten, ohne dokumentiertes Regime. Hier liegen viele mögliche Einflussgrößen vor, die auf teilweise unbekannte Art verzerrend wirken können und statistisch nicht oder nur schwer zu analysieren sind. Als großes Manko muss die Dauer der Untersuchung betrachtet werden. Mit 30 Tagen gibt sie nur einen punktuellen Überblick. Somit kann sie kaum, außer bei dem Pseudoparkinsonismus, der schon nach kurzer Zeit auftreten kann, eine entstehende tardive Dyskinesie verfolgen.

Die Frage ob es den Tatsachen entspricht, dass die Allele des DAT1 40bp VNTR über einen Einfluss der Dopaminhomöostase im synaptischen Spalt zu unerwünschten extrapyramidal-motorischen Arzneimittelwirkungen führen können, scheint durch diese Studie nicht bestätigt. Der Pseudoparkinsonismus, die tardive Dyskinesie und die Akathisie scheinen durch die verschiedenen Allel- und Genotypvarianten des DAT1 40bp VNTR nicht beeinflusst zu werden. Aufgrund der oben genannten Limitationen ist diese Aussage nur unter Vorbehalt zu machen.

Von Interesse wären weiterführende Studien zur Bestätigung der in der vorliegenden Studie beobachteten Ergebnisse. Dazu sollte das Studiendesign den gewonnenen Erkenntnissen angepasst werden. Eine randomisierte Fall-Kontrollstudie wäre wünschenswert, wobei ein Fall mit UAWs mit einem Fall ohne UAWs verglichen werden sollte. Neben der Diagnose der Schizophrenie sollten klinisch-demographische Einflussfaktoren dokumentiert werden. Die Krankengeschichte vor Studieneinschluss mit Dauer der Krankheit, Verlauf, Medikamentenjahre (Antipsychotika) und Komedikation ( $\beta$ -Blocker, Dopaminantagonisten, niedrigpotente Antipsychotika als Einschlafhilfe, CYP<sub>450</sub>-System beeinflussende Medikamente) sollte dokumentiert und ausgewertet werden. Des Weiteren sollte der Raucherstatus und eine Familienanamnese zur Schizophrenie dokumentiert werden. Die Studie sollte im ambulanten Sektor angesiedelt sein. Der Zeitraum der Studie sollte mehr als 30 Tage betragen. Wünschenswert wäre auch eine große Fallzahl.

Die Ethniezität der Patienten ist manchmal schwer zu beurteilen und Kriterien sind nur schwer aufzustellen. In einer neuen Studie könnte man versuchen, lediglich bestimmte

Allele einzuschließen. So könnten zum Beispiel lediglich Patienten mit der 9-, 10- oder 11-fachen Wiederholung des DAT1 40bp VNTR eingeschlossen werden, unabhängig von Ihrer ethnischen Zugehörigkeit. Der Vorteil wäre eine globale Aussage über ein Allel und nicht über eine ethnische Personengruppe.

Des Weiteren sollten weitere Studien mit dem Fokus auf Gen-Kopplungsgruppen, an welchen der DAT1 40bp VNTR beteiligt ist, mit Auswirkungen auf die Ausprägung von unerwünschten extrapyramidal-motorischen Arzneimittelwirkungen, durchgeführt werden.

Zusammenfassend bieten die bisherigen Studien zu genetischen Ursachen für die Entwicklung von UAWs unter Antipsychotikatherapie noch kein Konzept zur Therapieoptimierung und UAW Vermeidung.



## 5 Zusammenfassung

Die Schizophrenie tritt weltweit mit einer Lebenszeitprävalenz von 1% auf. In Deutschland sind 50% der Betroffenen bei Erkrankungsausbruch zwischen der Pubertät und dem 30. Lj.. In diesem Lebensabschnitt findet heutzutage die Identitätsfindung mit Ausbildung, Familienplanung und Karriereaufbau statt. Durch den Ausbruch einer schizophrenen Erkrankung wird diese häufig so stark beeinträchtigt, dass es zum Abbruch der Ausbildung, Karriereknick und durch Verlust von Freundschaften zur sozialen Isolation und unerfülltem Partnerwunsch kommen kann. Vor diesem Hintergrund ist es für den betroffenen Personenkreis unbedingt wichtig, dass eine schnelle und effiziente Therapie angeboten werden kann um Spätfolgen persönlicher und gesellschaftlicher Art zu vermeiden oder abzumildern. Dies kann durch eine moderne Therapie, welche in Kombination einer Pharmakotherapie und Psychotherapie betrieben wird, erreicht werden. Dadurch kann die Erkrankung relativ schnell kontrolliert und zurückgedrängt werden.

Moderne Psychopharmaka entstanden in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts. Das Chlorpromazin revolutionierte die Therapie der Schizophrenie. Durch intensive Forschung konnten bald weitere Antipsychotika entwickelt werden. Bald nach Einführung der Antipsychotika in die Therapie wurden extrapyramidal-motorische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) beobachtet. Diese UAWs konnten so gravierend sein, dass die Therapie abgebrochen werden musste oder aber die Compliance der Patienten sehr darunter litt. Es kam zu langwierigen Medikamentenumstellungen oder Therapieabbrüche mit Verlängerung des Krankheitsverlaufs.

Auf der Suche nach Ursachen für die UAWs wurden auf molekularer Ebene unter anderem Assoziationen zu den Cytochromen P<sub>450</sub> (CYP<sub>2D6</sub>, CYP<sub>1A2</sub>, CYP<sub>17</sub>) und den Dopamin- (DRD<sub>2</sub>, DRD<sub>4</sub>) und Serotoninrezeptoren (5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>) gefunden.

Der Dopamintransporter (DAT1), ein wichtiges Protein bei der Regulierung der Dopaminhomöostase im synaptischen Spalt könnte, bei Veränderungen seiner Aktivität, die Dopaminkonzentration am postsynaptischen Dopaminrezeptor verändern. Mit dieser Vorstellung und der Beobachtung, dass UAWs gehäuft auftreten wenn eine über 80%ige Sättigung der striatalen DRD<sub>2</sub> mit Antipsychotika besteht, wird vermutet, dass ein verringerter Dopamingehalt im synaptischen Spalt, durch Abnahme der Kompetition

mit den Antipsychotika, zu einer Zunahme der UAWs führen könnte.

In der vorliegenden Studie wurde der 40bp VNTR (Variable Number of Tandem Repeats), in dem nicht für das Protein kodierenden 3'-Endes des DAT1 Gens, untersucht. In dieser Genregion befinden sich häufig regulierende Abschnitte. Es wurden Allelvarianten mit 9-, 10- und 11-fachen Wiederholungen des VNTR in der Studie beobachtet.

Die Studie war multizentrisch, prospektiv und nicht-interventionel. 479 Patienten, welche bei einer akut aufgetretenen Episode einer Schizophrenie in einem der Studienzentren stationär aufgenommen wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Dokumentiert wurden neben klinisch-demographischen Faktoren auch der Pseudoparkinsonismus mit der EPS-Skala (Extrapyramidale Symptomskala - „Simpson-Angus-Scale“), die tardive Dyskinesie mit der AIMS-Skala (Abnormal Involuntary Movement Scale) und die Akathisie mit der BARS-Skala (Barnes Akathisia Rating Scale). Diese Daten wurden an jeweils drei Untersuchungstagen während der 30 Tagen dauernden Untersuchungsphase erhoben.

Die Allele des DAT1 40bp VNTR waren in der untersuchten Gruppe, bezogen auf die mit erfassten klinisch-demographischen Faktoren, gleichmäßig unter den Patienten verteilt. Ein Einfluss, mit einer Verzerrung der Ergebnisse durch diese Faktoren, wird nicht angenommen.

Männer erkrankten in der Studiengruppe im Durchschnitt 5 Jahre vor den Frauen. Frauen haben einen erneuten Anstieg der Ersterkrankungen postmenopausal. Das lebenslange Risiko für beide Geschlechter ist aber gleich [42][17].

Bei der Verteilung der Allele unter den Diagnosen wurde eine signifikante Häufung des 9er Allels des DAT1 40bp VNTR bei der Diagnose der schizoaffektiven Störung beobachtet. Dieses Allel könnte ein Risikoallel für die Entwicklung einer schizoaffektiven Störung sein. Diese Beobachtung müsste in weiteren Studien bestätigt werden [Kapitel 4.3].

Die Studienhypothese, dass der DAT1 40bp VNTR Einfluss auf die Entwicklung der UAWs (dem Pseudoparkinsonismus, der tardiven Dyskinesie und der Akathisie) bei der Einnahme von Antipsychotika hat, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.

## Literaturverzeichnis

- 1: Alexander GE, DeLong M R, Strick PL, Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex, *Annu Rev Neurosci*, 1986, 9, S.: 357 - 381
- 2: Alexander GE, Basal ganglia-thalamocortical circuits: their role in control of movements, *J. Clin. Neurophysiol.*, 1994, Jul;11(4), S.: 420 - 31
- 3: <http://alfred.med.yale.edu/alfred/record>  
info.asp?condition=(populations.pop\_name='Irish'), Abfrage Februar 2008
- 4: Amara SG, Kuhar MJ, Neurotransmitter transporters: recent progress, *Annu. Rev. Neurosc.*, 1993, 16, S.: 73 - 93
- 5: Andreassen OA, MacEwan T, et al., Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients, *Psychopharmacology*, 1997, 131, S.: 174-179
- 6: Ballerini M, Bellini S, et al., Neuroleptic-induced dystonia: incidence and risk factors, *Eur. Psychiatry*, 2002, 17(6), S.: 366 - 368
- 7: Bannon MJ, Grannemann MS, et al., The dopamine transporter. Potential involvement in neuropsychiatric disorders, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Bloom FE, Kupfer DJ, 1995, S.: 179 - 188
- 8: Basile VS, Masellis M, et al., Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy, *Hum. Mol. Genet.*, 2002, 11(20), S.: 2517 - 2530
- 9: Basile, V. S., Masellis, et al., Association of the MscI polymorphism of the dopamin D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia, *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21, S.: 17 - 27
- 10: Basile VS, Ozdemir V, et al., A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia, *Mol. Psychiatry*, 2000, 5, S.: 410 - 417
- 11: Berardi D, Giannelli A, et al., Extrapyramidal symptoms and residual psychopathology with low-dose neuroleptics, *Hum. Psychopharmacol.*, 2000, 15(2), S.. 79 - 85
- 12: Berger, *Psychische Erkrankungen - Klinik und Therapie*, Urban und Fischer Verlag, München, 2004
- 13: Bodeau-Péau S, Laurent C, et al., No evidence for linkage or association between the dopamine transporter gene and schizophrenia in a French

- population, *Psychiatry Res.*, 1995, 59, S.: 1 - 6
- 14: Boose JA, Sambrook J, et al., The single-chain form of tissue-type plasminogen activator has catalytic activity: studies with a mutant enzyme that lacks the cleavage site, *Biochemistry*, 1989, 28(2), S.: 635 - 643
- 15: Borowsky B, Hoffmann BJ, Neurotransmitter transporters: molecular biology, funktion and regulation, *Int. Rev. Neurobiol.*, 1995, 38, S.: 139 - 199
- 16: Brockmöller J, Kirchheiner J, et al., The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002, 72 (4), S.: 438 - 456
- 17: Canuso CM, Pandina G, Gender and schizophrenia, *Psychopharmacol Bull.*, 2007, 40(4), S.: 178 - 190
- 18: Casey DE, *Schizophrenia*, Blackwell, Oxford, England, 1995, S.: 546 - 565
- 19: Casey DE, Will the new antipsychotics bring hope of reducing the risk of developing extrapyramidal syndromes, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 12(Suppl. 1), S.: 19 - 27
- 20: Chen CH, Wei FC, et al., Association of TaqI A polymorphism of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia, *Biol. Psychiatry*, 1997, 41, S.: 827 - 829
- 21: Cook EH, Stein MA, et al., Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene, *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, 56, S.: 993 - 998
- 22: Delay J, Deniker P, et al., Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénotiazine d'action central élective, *Ann. Med. Psychol.*, 1952, , S. 110 : 112-117
- 23: DeLong MR, Primate models of movement disorders of basal ganglia origin, *Trends Neurosci*, 1990, Jul;13(7), S.: 281 - 285
- 24: Dervaux A, Laqueille X., Treatment of tobacco use in smokers with schizophrenia, *Encephale.*, 2007, 33(4 Pt 1), S.: 629-32
- 25: Doucette-Stamm LA, Blakely DJ, et al., Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1), *Genet. Epidemiol.*, 1995, 12, S.: 303 - 308
- 26: American Psychiatric Association, *American Psychiatric Association*, Washington, 1994, 4th Edition
- 27: Duschek K-J, Weinmann J, et al., *Leben in Deutschland - Haushalte, Familien und Gesundheit, Ergebnisse des Mikrozensus 2005*, Hg.: Statistisches

- Bundesamt - Pressestelle, Wiesbaden, 2006, S.: 61 ff
- 28: Ellingrod VL, Schultz SK, et al., Association between cytochrome P4502D6 (CYP2D6) genotype, antipsychotic exposure and abnormal involuntary movement scale (AIMS) score, *Psychiatr. Genet.*, 2000, 10, S.: 9 - 11
- 29: Eshleman AJ, Neve RL, et al., Characterization of a recombinant human dopamine transporter in multiple cell lines, *J. Pharmacol. Exp.*, 1995, 274, S.: 276 - 283
- 30: Falkai P, Schizophrenie, Blackwell Verlag GmbH, Berlin, 2003, S. 9-10
- 31: Farde L, Nordström AL, et al., Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptors occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, S.: 538 - 544
- 32: Forth W, Aktorius K, et al., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban & Fischer bei Elsevier, 2004, 9., völlig überarb. Aufl.
- 33: Garcia-Barceló MM, Lam LC, et al., Dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients, *J. Neural. Transm.*, 2000, 108(6), S.: 671 - 77
- 34: Garris PA, Ciolkowski EL, et al., Efflux of dopamine from the synaptic cleft in the nucleus accumbens of the rat brain, *J. Neurosci.*, 1994, 14, S.: 6084 - 6093
- 35: Gelernter J, Kranzler H, et al., Population studies of polymorphisms at loci of neuropsychiatric interest (tryptophan hydroxylase (TPH), dopamine transporter protein (SLC6A3), D3 dopamine receptor (DRD3), apolipoprotein E (APOE),  $\mu$  opioid receptor (OPRM1) and ciliary neurotrophic factor (CNTF), *Genomics*, 1998, S.: 289 - 297
- 36: Georgieva L, Dimitrova A, et al., Dopamine transporter gene (DAT1) VNTR polymorphism in major psychiatric disorders: family-based association study in the Bulgarian population, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2002, 105(5), S.: 396 - 9.
- 37: Gerlach J, Lublin H, et al., Extrapyramidal symptoms during long-term treatment with antipsychotics: special focus on clozapine and D1 and D2 dopamine antagonists, *Neuropsychopharmacology*, 1996, 14, S.: 35 - 39
- 38: Giros B, el Mestikawy S, et al., Cloning, pharmacological characterization and chromosome assignment of the human dopamine transporter, *Mol. Pharmacol.*, 1992, 42, S.: 383 - 390

- 39: Giros B, Caron MG, Molecular characterization of the dopamine transporter, Trends in Pharmacological Sciences, 1993, 14, S.: 43-49
- 40: Glassman AH, Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness, Am. J. Psychiatry, 150, S.: 546 - 553
- 41: Goff DC, Henderson DC, et al., Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effect, Am. J. of Psychiatry, 1992, 149, S.: 1189 - 1194
- 42: Gottesmann I I, Schizophrenie: Ursachen, Diagnosen, Verlaufsformen, Spektrum, Akad. Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1993
- 43: Guy E, Abnormal Involuntary Movement Scale, Rockville MD, National Inst. of Mental Health, U.S. Department of Health and Human Services, 1976, ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: revised 1976
- 44: Güzey C, Scordo MG, Spina E, et al., Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms, Eur. J. Clin. Pharmacol., 2007, 63, S.: 233 - 241
- 45: Häfner H, van der Heiden W, Epidemiology of Schizophrenia, in review, Can. J. Psychiatry, 1997, S. 139 - 151
- 46: Dilling H, Mombour W, et al., Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch diagnostische Leitlinien, Hans Huber Verlag, Bern, Göttingen, Toronto, 1991
- 47: Jablensky A, Sartorius N, et al., Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study, Psychol. Med. Suppl., 1992, 20, S. 1-97
- 48: Jeste DV, Lohr JB, et al., Adverse neurobiological effects of long-term use of neuroleptics: human and animal studies, J. of Psychiatric Res., 1997, 32, S.: 201 - 214
- 49: Joel D, Weiner L, The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry, Brain Res. Brain Res. Rev., 1997, Feb, 23(1-2), S.: 62-78
- 50: Joober R, Toulouse A et al., DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study, Journal of Psychiatric Research , 2000, 34(4-5), S.: 285 - 291
- 51: Kaiser R, Tremblay PB, et al., Relationship between adverse effects of

- antipsychotic treatment and dopamine D(2) receptor polymorphisms in patients with schizophrenia, *Mol. Psychiatry*, 2002, 7(7), S.: 695 - 705
- 52: Kane JM, Smith JM, Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 - 1979, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1982, 39, S.: 473 - 481
- 53: Kane JM, Jeste DV, et al., Tardive dyskinesia: a task force report of the american psychiatric association, Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1992
- 54: Kang, AM, Palmatier, M. A., et al., Global variation of a 40-bp VNTR in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene (SLC6A3), *Biol. Psychiatry*, 1999, 46, S.: 151 - 160
- 55: Kapur S, Zipursky R, et al., Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia, *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, S.: 514 - 520
- 56: Kapur S, Seeman P, Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis, *Am. J. Psychiatry*, 2001, 158(3), S.: 360 - 369
- 57: Kissling W, Höffler J, et al., Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie, *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 1999, , S. 29-36
- 58: Lafuente A, Bernardo M, et al., Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics, *Schizophrenia Research*, 2007, Vol. 90, Issues 1-3, S.: 115 - 122
- 59: Lam LCW, Garcia-Barcelo MM, et al., Cytochrome P450 2D6 genotyping and association with tardive dyskinesia in chinese schizophrenic patients, *Pharmapsychiatry*, 2001, 34, S.: 238 - 241
- 60: Lerman C, Caporaso NE et al., Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking, *Health Psychol.*, 1999, Jan;18(1), S.: 14 - 20
- 61: Lester HA, Mager S, et al., Permeation properties of neurotransmitter transporters, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1994, 34, S.: 219 - 249
- 62: Liao DL, Yeh YC, et al., Association between the Ser9Gly polymorphism of dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in chinese schizophrenic patients, *Neuropsychobiology*, 2001, 44, S.: 95 - 98
- 63: Liou YJ, Wang YC, et al., Cytochrome P-450 2D6\*10 C188T polymorphism is associated with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia in chinese

- schizophrenic patients, *Neuropsychobiology*, 2004, 59(4), S.: 167 -173
- 64: Maidment I, Use of serotonin antagonists in the treatment of neuroleptic induced akathisia, *Psychiatric Bulletin*, 2000, 24, S.: 348 - 351
- 65: Malhotra AK, Murphy GM, et al., Pharmacogenetics of psychotropic drugresponse, *Am. J. Psychiatry*, 2004, 161(5), S.: 780 - 796
- 66: Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J, *Molecular cloning: A laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, USA, 1989
- 67: Narsden CD, Jenner P, The pathophysiology of extra-pyramidal side-effects of neuroleptic drugs, *Psychological Medicine*, 1980, 10, S.: 55 - 72
- 68: Meyers Großes Taschenlexikon in 24 Bänden, Mannheim, Leipzig, Stichwort "Schizophrenie", 1992, 4. vollst. überarb. Aufl., Band 19, S. 243 ff.
- 69: Mignone F, Gissi C, et al., Untranslated regions of mRNAs, *Genome Biol.*, 2002, 3(3), Reviews 0004
- 70: Mill J, Asherson P, et al., Transient expression analysis of allelic variants of a VNTR in the dopamine transporter gene (DAT1), *BMC Genetics*, 2005, 6:3
- 71: Miller CH, Mohr F, et al., The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone and conventional antipsychotics, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59(2), S.: 69 - 75
- 72: Min Kang A, Palmatier MA, et al., Global variation of a 40-bp VNTR in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene (SLC6A3), *Biol. Psychiatry*, 1999, 46, S.: 151 - 160
- 73: Modestin J, Stephan PL, et al., Prevalence of extrapyramidal syndromes in psychiatric inpatients and the relationship of clozapine treatment to tardive dyskinesia, *Schizophr. Res.*, 2000, 42(3), S.: 223 - 230
- 74: Mutschler E, Geisslinger G, et al., *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsges., 2001, Auflage: 8., völlig Neubearb. u. erw. A.
- 75: Myslobodsky MS, Tomer R, et al., Cognitive impairment in patients with tardive dyskinesia, *J. of Nervous and Mental Disease*, 1985, 173, S.: 156 - 160
- 76: Ohmori O, Suzuku T, et al., Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics, *Schizophr. Res.*, 1998, 32, S.: 107 - 113
- 77: Persico AM, Vandenberg DJ, Smith SS, et al., Dopamine transporter gene polymorphisms are not associated with polysubstance abuse, *Biol. Psychiatry*,



- 1993, 34, S.: 265 - 267
- 78: Persico AM, Macciardi F, Genotypic association between dopamine transporter gene polymorphisms and schizophrenia, *Am. J. of Med. Genetics*, 1997, 74, S.: 53 - 57
- 79: Persico AM, Wang ZW, et al., Exclusion of close linkage of the dopamine transporter gene with schizophrenia spectrum disorders, *Am. J. Psychiatry*, 1995, 152(1), D.: 134 - 136
- 80: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, *Pharmacology*, Churchill Livingstone, Edingburgh, 1999, 4<sup>th</sup> Edition, S. 543 - 544
- 81: Reith MEA, Xu C, et al., Pharmacology and regulation of the neural dopamin transporter, Review, *Europ. J. Pharmacol.*, 1997, 324, S.: 1 - 10
- 82: Remington G, Kapur S, D2 and 5HT2 receptor effects of antipsychotic; bridging basic and clinical findings using PET, *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60 (Suppl. 10), S.: 15 - 19
- 83: Roth RH, Elsworth JD, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven, New York, 1995, S.: 227 - 243
- 84: Rudnick G, Mechanisms of biogenic amine neurotransmitter transporters, *Neurotransmitter Transporters: Structure, Function and Regulation*, Reith MEA (Hg.), Humana Press, Totowa , NJ, 1997
- 85: Sachdev P, Kruk J. et al., Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, 51, S.: 963 – 974
- 86: Sander T, Harms H, Podschus J, et al., Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium, *Biol. Psychiatry*, 1997, 41, S.: 299 - 304
- 87: Sano A, Kondoh K, et al., A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene, *Hum. Genet.*, 1993, 91(4), S.: 405 - 406
- 88: Schonecker M, Ein eigentümliches Syndrom im oralem Bereich bei Megaphenapplikation, *Nervenarzt*, 1957, 28, S.: 550 - 553
- 89: Seemann P, Brain Dopamine Receptors, *Pharmac. Rev.* 32, 1981, S. 229 - 313
- 90: Segman RH, Goltser T et al., Association of dopaminergic and serotonergic genes with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia, *The Pharmacogenomics J.*, 2003, 3, S.: 277 - 283
- 91: Segman RH, Heresco-Levy U, et al., Association between the serotonin 2C

- receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT<sub>2C</sub>ser and DRD<sub>3</sub>gly alleles to susceptibility, *Psychopharmacology*, 2000, 152, S.: 408 - 413
- 92: Segman RH, Heresco-Levy, et al., Effect of cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase and dopamin D<sub>3</sub> receptor gene polymorphism on abnormal involuntary movements in chronic schizophrenia, *Biol. Psychiatry*, 2002, 51, S.: 261 - 263
- 93: Silvestri S, Negrete JC et al., Does nicotine affect D<sub>2</sub> receptor upregulation? A case-control study., *Acta Psychiatr Scand.*, 2004, 109(4), S.: 317-8
- 94: Simpson GM, Angus JW, A rating scale for extrapyramidal side effects, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1970, Supp. 212, S.: 11 - 19
- 95: Srivastava V, Varma PG, Prasad S, et al., Genetic susceptibility to tardive dyskinesia among schizophrenia subjects: IV. Role of Dopaminergic Pathway Gene Polymorphisms, *Pharmacogenetics and Genomics*, 2006, 16, S.: 111 - 117
- 96: Tan EC, Chong SA, et al., Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphohism in the serotonin type 2A receptor, *Biol. Psychiatry*, 2001, 50, S.: 144 - 147
- 97: Tauscher J, Kufferle B, et al., Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with [<sup>123</sup>I]iodobenzamide and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol, *Psychopharmacology*, 2002, 162(1), S.: 42 - 49
- 98: Tölle R, Windgasser K, *Psychiatrie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003, 13. überarb. und erg. Aufl., S. 206 - 220
- 99: Vandenberg DJ, Persico AM, et al., Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and diplays a VNTR, *Genomics*, 1992, 14, S.: 1104 - 1106
- 100: Wode-Helgodt B, Borg S, et al., Clinical effects and drug concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in psychotic patients treated with fixed doses of chlorpromazine, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1978, 58(2), S.: 149 - 173
- 101: Woo SI, Kim JW, et al., Association of the Ser9Gly polymorphism in the dopamine D<sub>3</sub> receptor gene with tardive dyskinesia in korean schizophrenics, *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2002, 56, S.: 469 - 474
- 102: Yamasue H, Fukui T, et al., Drug-induced parkinsonism in relation to choline-containing compounds measured by 1H-MR spectroscopy in putamen of

- chronically medicated patients with schizophrenia, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2003, 6(4), S.: 353 - 360
- 103: Yang B, Chan RC et al., A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144(4), S.: 541 - 550
- 104: Yassa R, Jeste DV, Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature, *Schizophr. Bull.*, 1992, 18(4), S.: 701 - 715

## Abkürzungsverzeichnis

5HT <sub>2A-C</sub> :	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)-Rezeptortyp A-C
ADHS:	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
AIMS:	Tardive Dyskinesie "Abnormal Involuntary Movement Scale"
APA:	Amerikanische Psychiatrische Vereinigung „American Psychiatric Association“
BARS:	Akathisie-Maß-Skala nach Barnes „Barnes Akathisia Rating Scale“
bp:	Basenpaar
COMT:	Catechol-O-Methyltransferase
CYP:	Cytochrom P
CPE:	Chlorpromazin-Äquivalenzdosis
d:	Tage
DAT1:	Dopamintransporter 1
DGPPN:	Deutsche Gesellschaft f. Psychiatrie, Psychotherapie u. Nervenheilkunde
DNS:	Desoxiribonukleinsäure
DRD <sub>1-5</sub> :	Dopaminrezeptor D <sub>1-5</sub>
DSM-IV:	Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Erkrankungen „Diagnostic and Statistical Manual of Disorders“
EDTA:	Ethylendiamintetraessigsäure
EPS:	Extrapyramidale Symptomskala „Simpson-Angus-Scale“
GRS2:	genes encoding for regulators of g-protein signaling
Lj.:	Lebensjahr
LINEs:	Long Interspersed Nuclear Elements
mg:	Milligramm
mRNS:	messenger Ribonukleinsäure
n:	Anzahl
ns:	nicht signifikant
p:	Signifikanzniveau
PANSS:	positive und negative Symptomskala
PCR:	Polymerase-Ketten-Reaktion „Polymerase-Chain-Reaction“
r:	Spearman Rangkorrelationskoeffizient
RFLP:	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus

SD:	Standardabweichung
SNP:	Punktmutation „Single Nucleotide Polymorphism“
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissions-Tomografie)
STR:	Short Tandem Repeats
SINEs:	Short Interspersed Nuclear Elements
TD:	Tardive Dyskinesie
U <sub>1-3</sub> :	Die drei Untersuchungstage
UAW:	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VNTR:	Variierende Anzahl an Wiederholungssequenzen “Variable Number of Tandem Repeats”
WHO:	Weltgesundheitsorganisation „World-Health-Organisation“

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Genomische Struktur des DAT1 auf dem Chromosom 5 (5p15.3).....	5
Tabelle 2: DSM-IV-Diagnosen der Patienten.....	13
Tabelle 3: Übersicht der benutzten Reagenzien.....	15
Tabelle 4: Übersicht der benutzten Geräte.....	16
Tabelle 5: Verwandte Primer für die PCR des Dopamintransporters.....	17
Tabelle 6: PCR-Ansatz der DAT1 40bp VNTR Varianten.....	18
Tabelle 7: Thermocycler Temperatur-Zeit-Programm der PCR der DAT1 40bp VNTR Varianten.....	18
Tabelle 8: Wiederholungen des 40bp VNTR bei den Varianten.....	19
Tabelle 9: Gesamtzahl der Patienten und Verteilung der Geschlechter.....	21
Tabelle 10: Allele und Genotypen: Verteilung in der Studiengruppe.....	21
Tabelle 11: DSM-IV-Diagnosen der Patienten.....	22
Tabelle 12: Alter und Erstmanifestationsalter in der Studiengruppe.....	22
Tabelle 13: Anzahl der Erkrankungsrezidive in der Studiengruppe.....	22
Tabelle 14: Rauchverhalten in der Studiengruppe.....	23
Tabelle 15: Medikamenteneinnahme in der Studiengruppe.....	23
Tabelle 16: Skalenwerte in der Studiengruppe.....	23
Tabelle 17: Anzahl der Patienten an den einzelnen Untersuchungstagen für jede der Skalen.....	24
Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen an den drei Untersuchungszeitpunkten aufgeschlüsselt nach den drei geprüften Skalen.....	25
Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht der Patienten.....	26
Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen aufgeschlüsselt nach dem Erstmanifestationsalter der Patienten.....	28
Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen bei Männer aufgeschlüsselt nach dem Erstmanifestationsalter der Patienten.....	29
Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen bei Frauen aufgeschlüsselt nach dem Erstmanifestationsalter der Patienten.....	30
Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen aufgeschlüsselt nach dem Rauchverhalten.....	31

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen aufgeschlüsselt nach der Anzahl der Erkrankungsrezidive.....	32
Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der Allele aufgeschlüsselt nach den Diagnosen.....	33
Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung der Genotypen aufgeschlüsselt nach den Diagnosen.....	34
Tabelle 27: Korrelationen zwischen den EPS-, AIMS- und BARS-Werten mit den an drei Untersuchungszeitpunkten erhobenen klinische-demographischen Daten.....	36
Tabelle 28: EPS-Skalenmediane der Allele und der Genotypen an U1, U2 und U3.....	38
Tabelle 29: AIMS-Skalenmediane der Allele und der Genotypen an U1, U2 und U3.....	39
Tabelle 30: BARS-Skalenmediane der Allele und der Genotypen an U1, U2 und U3....	40
Tabelle 31: Darstellung des Ersterkrankungsalters für Männer und Frauen.....	45

## **Lebenslauf**

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



## Erklärung

„Ich, Alexander Richard Karl Ceccucci-Völker, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

*„Einfluss des 40 Basenpaar variable number of tandem repeat des humanen Dopamintransporters auf die Entwicklung extrapyramidal-motorischer Arzneimittelwirkungen bei schizophrenen Patienten unter Antipsychotikatherapie“*

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

16.12.2008

Alexander Richard Karl  
Ceccucci-Völker

## Danksagung

Mein Dank geht an meine Frau, meine Kinder sowie meine Eltern für die jahrelange Hilfe und Unterstützung. Dank auch an Cristiano Toni (Dozent an der Universität Bocconi di Milano, Italien) für die Hilfe bei statistischen Fragen und der Anwendung des SAS Programms (Forza Inter!!).

Für die freundliche Aufnahme im Institut und die Möglichkeit in den Räumen tätig zu sein bedanke ich mich bei dem Team des Instituts für Klinische Pharmakologie der Charité unter der Leitung von Prof. Dr. med. I. Roots.

Für die Bereitstellung des Themas und der Betreuung bedanke ich mich bei Prof. Dr. J. Brockmöller, Leiter des Zentrums für Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Göttingen.

Für die Hilfe bei der Erstellung der Arbeit danke ich besonders herzlich Herrn Dr. Mark Goldammer, ohne Ihn wäre diese Arbeit nicht mehr vervollständigt worden, sowie auch Frau Dr. Laschinski aus dem Institut für Klinische Pharmakologie der Charité.